

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ZYNYZ 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infusjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed ta' 20 mL tal-konċentrat fih 500 mg ta' retifanlimab.

Kull mL tal-konċentrat fih 25 mg ta' retifanlimab.

Retifanlimab huwa antikorp monoklonali umanizzat ta' immunoglobulina G4 (IgG4) kontra l-proteina-1 tal-mewt programmata taċ-ċelluli (PD-1) prodott permezz tat-teknoloġija tad-DNA rikombinanti f'kultura ta' sospensjoni taċ-ċelluli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniz (CHO, *Chinese hamster ovary*).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara għal kemxejn opalexxenti, bla kulur għal isfar ċar, b'pH ta' 5.1, u osmolalità bejn 275 u 355 mOsm/L.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ZYNYZ huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'karċinoma taċ-ċelluli Merkel (MCC, *Merkel cell carcinoma*) metastatika jew rikorrenti lokalment avvanzata li ma tistax tiġi ttrattata b'kirurġija kurattiva jew terapija bir-radjażzjoni.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tabib b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 500 mg retifanlimab kull 4 ġimgħat mogħtija bħala infużjoni ġol-vini għal 30 minuta. It-trattament għandu jkompli sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli għal mhux aktar minn sentejn.

#### Modifiki fid-doża

Żieda jew tnaqqis fid-doża ta' retifanlimab mhumiex indikati.

Modifiki tad-doża rakkomandati biex jimmaniġġjaw reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja huma pprovduti fit-Tabella 1 (ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

**Tabella 1: Modifiki tad-doża rakkomandata**

<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Severità<sup>a</sup></b>	<b>Modifika fid-doża</b>
Pnewmonite	Grad 2	Tagħtix sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1.
	Gradi 3 jew 4	Waqqaf b'mod permanenti.
Kolite	Gradi 2 jew 3	Tagħtix sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1.
	Grad 3 rikorrenti jew Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti.
Epatite mingħajr l-involviment ta' tumur tal-fwied  JEW  Żieda fil-bilirubina totali	Grad 3 b'AST jew ALT aktar minn 3 iżda mhux aktar minn 8 darbiet tal-ULN JEW Żidiet fit-TB għal aktar minn 1.5 u sa mhux aktar minn 3 darbiet tal-ULN	Tagħtix sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1.  Waqqaf b'mod permanenti jekk ma sseħħx rizzoluzzjoni fi żmien 12-il gimgħa minn meta jinbdew l-isterojdi jew il-prednisone ma jkunx jista' jitnaqqas għal inqas minn 10 mg/jum (jew ekwivalenti) fi żmien 12-il gimgħa minn meta jinbdew l-isterojdi.
	Grad 4 b'żidiet fl-AST jew l-ALT ta' aktar minn 8 darbiet tal-ULN JEW TB aktar minn 3 darbiet tal-ULN	Waqqaf b'mod permanenti.
Epatite b'involviment ta' tumur tal-fwied  JEW  Żieda fil-bilirubina totali	Grad 3 b'AST jew ALT ta' aktar minn 5 darbiet u sa 10 darbiet tal-ULN JEW TB ta' akbar minn 1.5 iżda mhux aktar minn 3 darbiet tal-ULN	Tagħtix sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1.  Waqqaf b'mod permanenti jekk ma sseħħx rizzoluzzjoni fi żmien 12-il gimgħa minn meta jinbdew l-isterojdi jew il-prednisone ma jkunx jista' jitnaqqas għal inqas minn 10 mg/jum (jew ekwivalenti) fi żmien 12-il gimgħa minn meta jinbdew l-isterojdi.
	Grad 4 b'żieda fl-AST jew l-ALT ta' aktar minn 10 darbiet tal-ULN JEW TB aktar minn 3 darbiet tal-ULN	Waqqaf b'mod permanenti.
Endokrinopatiji • Insuffiċjenza adrenali • Ipotirojdiżmu • Iper tirojdiżmu • Dijabete mellitus tat-Tip 1 • Iperglicemija	Insuffiċjenza adrenali ta' Grad 2	Tagħtix sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1 jew inkella jkunu klinikament stabbli.
	Insuffiċjenza adrenali ta' Grad 3 jew 4	Tagħtix sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1.

Reazzjoni avversa	Severità <sup>a</sup>	Modifika fid-doża
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipofigizite</li> </ul>		<p>Waqqaf b'mod permanenti jekk ma ssehhx rizoluzzjoni fi żmien 12-il ġimgħa minn meta jinbdew l-isterojdi jew il-prednisone ma jkunx jista' jitnaqqas għal inqas minn 10 mg/jum (jew ekwivalenti) fi żmien 12-il ġimgħa minn meta jinbdew l-isterojdi.</p>
	Ipotirojdiżmu ta' Gradi 3 jew 4	<p>Tagħtix sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1 jew inkella jkunu klinikament stabbli.</p>
	Ipertirojdiżmu ta' Gradi 3 jew 4	<p>Tagħtix sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1 jew inkella jkunu klinikament stabbli.</p>
	Dijabete mellitus tat-tip 1 ta' Gradi 3 jew 4 (jew iperglicemija)	<p>Tagħtix sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1 jew inkella jkunu klinikament stabbli.</p>
	Ipofigizite ta' Grad 2 (bla sintomi)	<p>Tagħtix sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1.</p> <p>Jista' jerga' jinbeda wara li jintlaħaq kontroll permezz ta' terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni.</p>
	Ipofigizite ta' Grad 2 (sintomatika eż., uġiġħ ta' ras, disturbi fil-vista)	<p>Tagħtix sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1.</p> <p>Jista' jerga' jinbeda wara li jiġi ikkontrollat minn terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni, jekk indikat u t-tnaqqis gradwali tal-isterojdi jkun komplut.</p>
	Ipofigizite ta' Grad 3 jew 4 (sintomatika)	<p>Tagħtix sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1.</p> <p>Waqqaf b'mod permanenti jekk ma ssehhx rizoluzzjoni fi żmien 12-il ġimgħa minn meta jinbdew l-isterojdi jew il-prednisone ma jkunx jista' jitnaqqas għal inqas minn 10 mg/jum (jew ekwivalenti) fi żmien 12-il ġimgħa minn meta jinbdew l-isterojdi.</p>

Reazzjoni avversa	Severità <sup>a</sup>	Modifika fid-doża
Nefrite b' disfunzjoni tal-kliewi	Żieda għal Grad 2 tal-kreatinina fid-demm	Tagħtix sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1.
	Żieda għal Grad 3 jew 4 tal-kreatinina fid-demm	Waqqaf b' mod permanenti. <sup>b</sup>
Reazzjonijiet tal-gilda	Grad 3 jew SJS suspettat jew TEN suspettat	Tagħtix sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1.
	Grad 2 Persistenti (≥ ġimagħtejn)	Waqqaf b' mod permanenti.
	Grad 4 jew SJS ikkonfermat jew TEN ikkonfermat	
Mijokardite	Konferma ta' Gradi 2, 3 jew 4	Waqqaf b' mod permanenti.
Reazzjonijiet avversi oħra relatati mas-sistema immunitarja (inklużi mijosite, enċefalite, newropatija b' demajelinazzjoni, is-sindrome ta' Guillain Barré, sarkoidożi, anemija emolitika awtoimmuni, pankreatite, uveite, ketoaċidożi dijabetika, artralġja)	Grad 3	Tagħtix sakemm ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1.
	Grad 4	Waqqaf b' mod permanenti.
Reazzjonijiet avversi persistenti ta' Grad 2 jew 3 relatati mas-sistema immunitarja (l-endokrinopatiji huma esklużi)	Grad 2 jew 3 (≥ 12-il ġimgha wara l-aħħar doża) Grad 3 jew 4 rikorrenti Pulmonite rikorrenti ta' Grad 2	Waqqaf b' mod permanenti.
Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni	Grad 1	Interrompi jew naqqas ir-rata tal-infużjoni.
	Grad 2	L-ewwel okkorrenza: Interrompi l-infużjoni u erga' ibda b' 50% tar-rata originali jekk is-sintomi jgħaddu fi żmien siegħa.
		Okkorrenzi sussegwenti: Waqqaf b' mod permanenti wara profilassi rakkomandata.
	Grad 3	Waqqaf b' mod permanenti. Jekk jirreaġixxi malajr għal ġestjoni sintomatika u/jew għal interruzzjoni qasira tal-infużjoni, retifanlimab m'għandux għalfejn jitwaqqaf b' mod permanenti.
Grad 4	Waqqaf b' mod permanenti.	

AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; ULN = limitu ta' fuq tan-normal (*upper limit of normal*); TB = bilirubina totali; SJS = sindrome ta' Stevens-Johnson; TEN = nekroliżi epidermali tossika (*toxic epidermal necrolysis*).

<sup>a</sup> Tossicità kklassifikata skont il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI, *National Cancer Institute*) v5.

<sup>b</sup> Waqqaf b' mod permanenti biss jekk retifanimab ikun implikat b' mod dirett f' tossicità tal-kliewi.

### Kard tal-pazjent

Dawk kollha li jippreskrivu ZYNYZ għandhom ikunu familjari mal-kard tal-pazjent u jinfurmaw lill-pazjenti dwarha filwaqt li jispjegawhom x' għandhom jagħmlu f'każ li jesperjenzaw xi sintomu ta' reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja. Il-kard tal-pazjent se tingħata lil kull pazjent ittrattat b' retifanimab.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b' indeboliment tal-kliewi hafif jew moderat. M'hemmx biżżejjed *data* f' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi sever (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min) u m'hemmx l-ebda *data* għal pazjenti b' mard tal-kliewi tal-aħħar stadju u għalhekk ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b' indeboliment tal-fwied hafif. M'hemmx biżżejjed *data* f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied moderat u m'hemmx l-ebda *data* f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied sever u għalhekk ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet għad-dożaġġ (ara sezzjoni 5.2).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

M'hemmx l-ebda użu rilevanti ta' retifanimab fi tfal u adoloxxenti taħt it-18-il sena b' karċinoma taċ-ċelluli Merkel.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

ZYNYZ huwa għall-użu ġol-vini. Għandu jiġi dilwit u mogħti b' infużjoni ġol-vini fuq 30 minuta.

ZYNYZ m'għandux jingħata bhala injezzjoni push jew bolus ġol-vini.

ZYNYZ jista' jingħata biss permezz ta' linja ġol-vini li fiha filtru fil-linja jew miżjud ta' 0.2 micron sa 5 micron, jew filtru fil-linja jew miżjud b' mesh ta' 15 micron, ta' polyethersulfone, polyvinylidene fluoride jew cellulose acetate sterili, mhux piroġeniku, li ma tantx jintrabat mal-proteini. Prodotti mediċinali oħra m'għandhomx jingħataw fl-istess waqt permezz tal-istess linja ta' infużjoni.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

##### Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

##### Reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja

Reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja, li jistgħu jkunu severi jew fatali, jistgħu jseħħu f'pazjenti ttrattati b'retitanlimab. Reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja jistgħu jseħħu fi kwalunkwe organu jew tessut u jistgħu jaffettwaw aktar minn sistema waħda tal-ġisem fl-istess hin. Filwaqt li s-soltu r-reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja jseħħu waqt it-trattament, is-sintomi jistgħu jidhru wkoll wara li dan jitwaqqaf. Ir-reazzjonijiet avversi importanti relatati mas-sistema immunitarja elenkati f'din is-sezzjoni ma jinkludux kull reazzjoni relatata mas-sistema immunitarja possibbli.

L-identifikazzjoni u l-ġestjoni bikrija ta' reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja huma essenzjali biex jiġi żgurat l-użu sigur ta' retitanlimab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi u sinjali ta' reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja. It-testijiet bijokimiċi tad-demm, inklużi t-testijiet tal-fwied u t-testijiet tal-funzjoni tat-tirojde, għandhom jiġu evalwati fil-bidu tat-trattament u perjodikament matul it-trattament. Għal reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja suspettati, għandha tiġi żgurata evalwazzjoni adegwata inkluża konsultazzjoni ma' speċjalist għal konferma tal-etjoloġija jew l-esklużjoni ta' kawzi oħra.

Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, it-trattament b'retitanlimab għandu jinżamm lura jew jitwaqqaf b'mod permanenti u għandhom jingħataw kortikosteroidi (1 sa 2 mg/kg/jum prednisone jew ekwivalenti) jew terapija xierqa oħra. Mat-titjib għal  $\text{Grad} \leq 1$ , it-tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi għandu jinbeda u jitkompla għal mill-inqas xahar (ara Tabella 1).

##### Pnewmonite relatata mas-sistema immunitarja

Pnewmonite relatata mas-sistema immunitarja għet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu retitanlimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pnewmonite. Pnewmonite suspettata għandha tiġi kkonfermata b'immagini radjografiki u jiġu esklużi kawzi oħra. Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati b'modifiki tat-trattament b'retitanlimab u bil-kortikosteroidi (ara Tabella 1).

##### Kolite relatata mas-sistema immunitarja

Kolite relatata mas-sistema immunitarja għet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu retitanlimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' kolite u mmaniġġjati b'modifiki fit-trattament b'retitanlimab, aġenti kontra d-dijarea u kortikosteroidi (ara Tabella 1).

##### Epatite relatata mas-sistema immunitarja

Epatite relatata mas-sistema immunitarja għet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu retitanlimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal testijiet anormali tal-fwied qabel u perjodikament matul it-trattament kif indikat abbażi ta' evalwazzjoni klinika u mmaniġġjati b'modifiki fit-trattament ta' retitanlimab u kortikosteroidi (ara Tabella 1). Għal epatite ta' Grad 1, il-monitoraġġ tal-kimika tal-fwied għandu jiżdied għal darbtejn fil-ġimgħa sakemm it-testijiet tal-kimika tal-fwied jergħu lura għal-linja bażi.

##### Endokrinopatiji relatati mas-sistema immunitarja

Endokrinopatiji relatati mas-sistema immunitarja, inklużi ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu, insuffiċjenza adrenali, ipofiziċe u ketoaċidożi diabetika ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu retitanlimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal testijiet anormali tal-funzjoni tat-tirojde qabel u perjodikament matul it-trattament u għal kortisol, kif indikat abbażi tas-sintomi u/jew tnaqqis fl-ormon li jstimula t-tirojde.

### *Ipotirojdiżmu u ipertirojdiżmu*

Ipotirojdiżmu u ipertirojdiżmu relatati mas-sistema immunitarja (inkluża tirojdite) ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu retifanlimab. L-ipotirojdiżmu u l-ipertirojdiżmu relatati mas-sistema immunitarja (inkluża t-tirojdite) għandhom jiġu mmaniġġjati b'modifiki fit-trattament b'retifanlimab kif irrakkomandat f'Tabella 1.

### *Ipoŋiżite*

Ipoŋiżite relatata mas-sistema immunitarja għet osservata f'pazjenti li kienu qed jirċievu retifanlimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' ipoŋiżite u mmaniġġjati b'modifiki fit-trattament b'retifanlimab, b'kortikosteroidi u sostituzzjoni tal-ormoni, kif indikat klinikament (ara Tabella 1).

### *Insuffiċjenza adrenali*

Insuffiċjenza adrenali relatata mas-sistema immunitarja għet irrappurtata f'pazjenti li qed jirċievu retifanlimab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta' insuffiċjenza adrenali u mmaniġġjati b'kortikosteroidi u sostituzzjoni tal-ormoni, kif indikat klinikament (ara Tabella 1).

### *Dijabete mellitus tat-Tip 1*

Dijabete mellitus tat-tip 1 relatata mas-sistema immunitarja għet osservata f'pazjenti ttrattati b'inibituri ta' PD-1 (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal ipergliċemija u s-sinjali u s-sintomi tad-dijabete kif indikat abbażi ta' evalwazzjoni klinika u mmaniġġjati b'medicini orali kontra l-ipergliċemija jew bl-insulina u b'modifiki fit-trattament b'retifanlimab (ara Tabella 1).

### *Nefrite relatata mas-sistema immunitarja*

Nefrite relatata mas-sistema immunitarja għet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu retifanlimab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-funzjoni tal-kliwi u mmaniġġjati b'modifiki fit-trattament b'retifanlimab u bil-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.2).

### *Reazzjonijiet tal-ġilda relatati mas-sistema immunitarja*

Reazzjonijiet tal-ġilda relatati mas-sistema immunitarja, bħal nekroliżi epidermali tossika, ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu retifanlimab (ara sezzjoni 4.8). Avvenimenti tas-sindrome Stevens-Johnson ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'inibituri ta' PD-1. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet tal-ġilda. Ir-reazzjonijiet tal-ġilda relatati mas-sistema immunitarja għandhom jiġu mmaniġġjati kif irrakkomandat f'Tabella 1.

Għandha tintuża kawtela meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' retifanlimab f'pazjent li qabel kien esperjenza reazzjoni avversa tal-ġilda severa jew ta' theddida għall-ħajja fuq trattament preċedenti b'inibituri oħra ta' punti ta' kontroll (*checkpoint inhibitors*).

### *Reazzjonijiet avversi oħra relatati mas-sistema immunitarja*

Kienu rrappurtati reazzjonijiet avversi klinikament sinifikanti, relatati mas-sistema immunitarja f'pazjenti ttrattati b'retifanlimab fi studji kliniċi inklużi: uveite, artrite, mijosite, polineuropatija b'demajelinazzjoni (eż. is-sindrome ta' Guillain Barré), pankreatite u mijokardite (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja u mmaniġġjati b'modifiki fit-trattament b'retifanlimab kif deskritt f'sezzjoni 4.2.

### *Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni*

Bħal kull proteina terapewtika, retifanlimab jista' jikkawża reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, li whud minnhom jistgħu jkunu severi. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. It-trattament b'retifanlimab għandu jiġi interrott jew ir-rata tal-infużjoni titnaqqas jew it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti abbażi tas-severità tar-reazzjoni u r-rispons għat-trattament (ara sezzjoni 4.2). Premedikazzjoni b'antipiretiku u/jew antistaminiku għandha tiġi kkunsidrata għal pazjenti li kellhom reazzjonijiet klinikament sinifikanti preċedenti għal infużjonijiet ta' proteini terapewtiċi (ara sezzjoni 4.8).

## Reazzjonijiet avversi relatati mat-trapjant

### Rifjut ta' trapjant ta' organu solidu

Ir-rifjut ta' trapjant ta' organu solidu ġie rrapportat fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti ttrattati b'inibituri ta' PD-1. It-ttrattament b'retifanlimab jista' jżid ir-riskju ta' rifjut f'pazjenti li jkunu rċivew trapjant ta' organu solidu. F'dawn il-pazjenti, għandu jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-ttrattament b'retifanlimab mqabbel mar-riskju tal-possibbiltà ta' rifjut tal-organu.

### Kumplikazzjonijiet ta' trapjant alloġeniku ta' ċelluli staminali ematopojetici (HSCT, haematopoietic stem cell transplant)

Kumplikazzjonijiet fatali u kumplikazzjonijiet serji oħra jistgħu jseħħu f'pazjenti li jirċievu trapjant alloġeniku ta' ċelluli staminali ematopojetici (HSCT) qabel jew wara li jiġu ttrattati b'antikorp li jimblokka lil PD-1/PD-L1. Kumplikazzjonijiet relatati mat-trapjant jinkludu mard iperakut tal-organu trapjantat kontra l-ospitant (GvHD, *graft-versus-host*) disease, GvHD akut, GvHD kroniku, mard okklussiv tal-vini tal-fwied wara kondizzjonament ta' intensità mnaqqa u sindrome ta' deni li jeħtieġ l-isterojdi (*steroid-requiring febrile syndrome*) (mingħajr kawża infettiva identifikata). Dawn il-kumplikazzjonijiet jistgħu jseħħu minkejja terapija li tintervjeni bejn l-imblokk ta' PD-1/PD-L1 u l-HSCT alloġeniku. Il-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-qrib għal evidenza ta' kumplikazzjonijiet relatati mat-trapjant u jista' jkun meħtieġ intervent fil-pront. Ikkunsidra l-benefiċċji kontra r-riskji tat-ttrattament b'antikorp li jimblokka PD-1/PD-L1 qabel jew wara HSCT alloġeniku.

### Pazjenti esklużi mill-programm kliniku

Pazjenti bl-istatus li ġej ġew esklużi mill-programm kliniku: Punteġġ tal-prestazzjoni skont il-Grupp Koperattiv tal-Lvant dwar l-Onkoloġija (ECOG) ta'  $\geq 2$  fil-linja bażi; metastasi sintomatiċi fis-sistema nervuża ċentrali; immunoterapija preċedenti jew mard awtoimmuni li kien jeħtieġ terapija sistemika b'agenti immunosoppressivi; storja ta' tumuri malinni oħra fl-aħħar 3 snin; trapjant ta' organu; jew infezzjoni b'epatite attiva. Pazjenti b'infezzjoni tal-HIV mhux ikkontrollata (l-għadd tas-CD4+ < 300 ċellula/ $\mu$ L, tagħbija virali li tista' titkejjel, jew li ma kinux qed jirċievu terapija antiretrovirali b'attività għolja) ġew esklużi wkoll.

### Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni farmakokinetika tal-mediċina b'retifanlimab. Minhabba li retifanlimab jitneħħa miċ-ċirkolazzjoni permezz ta' kataboliżmu, mhumiex mistennja interazzjonijiet metabolici bejn mediċina u oħra.

L-użu ta' kortikosteroidi sistemici jew agenti immunosoppressivi qabel ma jinbeda retifanlimab, hlief għal dozi fiżjoloġiċi ta' kortikosteroidi sistemici ( $\leq 10$  mg/jum prednisone jew ekwivalenti), għandu jiġi evitat minhabba l-interferenza potenzjali tagħhom mal-attività farmakodinamika u l-effikaċja ta' retifanlimab. Madankollu, il-kortikosteroidi sistemici jew agenti immunosoppressivi oħra jistgħu jintużaw wara li jinbeda retifanlimab biex jittrattaw reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Retifanlimab mhux mistenni li jkun vittma jew awtur ta' interazzjonijiet bejn mediċina u oħra li jinvolvu t-trasportaturi tal-mediċina jew l-enzimi CYP.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-ttrattament b'retifanlimab u sa mill-anqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' retifanlimab.

### Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' retifanimab f'nisa tqal. Ma sarux studji f'animali dwar l-effett ta' retifanimab fuq is-sistema riproduttiva. Studji f'animali wrew li l-inibizzjoni tal-mogħdija PD-1/PD-L1 tista' twassal għal riskju akbar ta' rifjut medjat mill-immunità tal-fetu li jkun qed jiżviluppa u tirriżulta f'mewt tal-fetu. Għalhekk, abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, retifanimab jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. L-immunoglobulini umani IgG4 huma magħrufa li jaqsmu l-plaċenta; għalhekk, retifanimab għandu l-potenzjal li jiġi trażmess mill-omm għall-fetu li jkun qed jiżviluppa. ZYNYZ mhux irrakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi effettivi (ara sezzjoni 5.3).

### Treddiġh

Mhux magħruf jekk retifanimab jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-eliminazzjoni ta' retifanimab fil-ħalib tas-sider tal-annimali.

IgGs umani huma magħrufa li jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider matul l-ewwel ftit jiem wara t-twelid; dan jonqos għal konċentrazzjonijiet baxxi ftit ta' żmien wara; konsegwentement ir-riskju għat-tarbija li qed tiġi mredda' ma jistax jiġi eskluż matul dan il-perjodu qasir. Għal dan il-perjodu speċifiku, għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqaf/ma tiħux it-trattament b' retifanimab, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara. Imbagħad, retifanimab jista' jintuża waqt it-treddiġh jekk ikun klinikament meħtieġ.

### Fertilità

M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli dwar l-effetti possibbli ta' retifanimab fuq il-fertilità. Ma tweektux studji dwar l-effett fuq is-sistema riproduttiva f'animali biex jevalwaw l-effett ta' retifanimab fuq il-fertilità.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

ZYNYZ għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Minhabba reazzjonijiet avversi potenzjali bħal għeja (ara sezzjoni 4.8), il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti meta jsuqu jew iħaddmu makkinarju sakemm ikunu ċerti li retifanimab ma jaffettwahomx ħażin.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja seħhew b' retifanimab. Ħafna minn dawn, inklużi reazzjonijiet severi, għaddew wara l-bidu ta' terapija medika xierqa jew l-irtirar ta' retifanimab (ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" hawn taħt).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni huma għeja (35.4%), raxx (18.8%), dijarea (18.6%), anemija (16.2%), ħakk (15.9%), artralġja (13.3%), stitikezza (13.3%), dardir (13.3%), deni (13.1%) u tnaqqis fl-apetit (12.6%). Ir-reazzjonijiet avversi kienu serji fi 11.7% tal-pazjenti; l-aktar reazzjonijiet avversi serji kienu reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja.

ZYNYZ twaqqaf b'mod permanenti minhabba r-reazzjonijiet avversi fi 8% tal-pazjenti; ħafna minnhom kienu avvenimenti relatati mas-sistema immunitarja.

### Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà ta' retifanimab ġiet evalwata f'452 pazjent b'tumuri malinni solidi avvanzati li rċevew id-doża rakkomandata ta' 500 mg kull 4 ġimgħat, inklużi 107 pazjent b'MCC metastatika jew rikorrenti lokalment avvanzata. It-tul medjan tat-trattament kien ta' 5.4 xhur (medda, jum 1 – 27 xahar). Il-frekwenzi inklużi hawn taħt huma bbażati fuq ir-reazzjonijiet avversi kollha rapportati għall-medicina, irrispettivament mill-valutazzjoni tal-kawżalità mill-investigatur. Dawn ir-reazzjonijiet huma pprezentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ); rari ħafna ( $< 1/10000$ ); u mhux magħruf (ma

tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżzlu l-ewwel.

**Tabella 2: Reazzjonijiet avversi f'pazienti ttrattati b'retifanlimab (N = 452)**

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Frekwenza tal-gradji kollha</b>	<b>Frekwenza tal-gradji 3-4</b>
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<b>Komuni hafna</b> Anemija <sup>a</sup>	<b>Komuni</b> Anemija <sup>a</sup>
Disturbi fis-sistema endokrinarja	<b>Komuni</b> Ipotirojdiżmu Ipertirojdiżmu  <b>Mhux komuni</b> Insuffiċjenza adrenali Tirojdite <sup>b</sup> Ipoфіzite Dijabete mellitus tat-Tip 1 <sup>c</sup>	<b>Mhux komuni</b> Insuffiċjenza adrenali Ipoфіzite Dijabete mellitus tat-Tip 1 <sup>c</sup>
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<b>Komuni hafna</b> Tnaqqis fl-aptit	<b>Mhux komuni</b> Tnaqqis fl-aptit
Disturbi fis-sistema nervuża	<b>Komuni</b> Parestezija  <b>Mhux komuni</b> Polinewropatija <sup>d</sup> Radikulopatija Paraliżi tal-kordi vokali	<b>Mhux komuni</b> Polinewropatija <sup>d</sup> Radikulopatija
Disturbi fl-ghajnejn	<b>Mhux komuni</b> Uveite <sup>e</sup> Keratite	<b>Mhux komuni</b> Uveite <sup>e</sup>
Disturbi fil-qalb	<b>Mhux komuni</b> Perikardite Mijokardite	<b>Mhux komuni</b> Mijokardite
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	<b>Komuni</b> Pnewmonite <sup>f</sup>	<b>Mhux komuni</b> Pnewmonite <sup>f</sup>
Disturbi gastro-intestinali	<b>Komuni hafna</b> Dijarea Dardir Stitikezza  <b>Komuni</b> Kolite <sup>g</sup>  <b>Mhux komuni</b> Pankreatite	<b>Mhux komuni</b> Dijarea Pankreatite Kolite <sup>g</sup>
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	<b>Komuni</b> Korriment epatoċellulari Epatite <sup>h</sup>  <b>Mhux komuni</b> Iperbilirubinemija Kolangite	<b>Mhux komuni</b> Epatite <sup>h</sup> Korriment epatoċellulari Kolangite Iperbilirubinemija
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	<b>Komuni hafna</b> Raxx <sup>i</sup> Hakk	<b>Komuni</b> Raxx <sup>i</sup>

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Frekwenza tal-gradji kollha</b>	<b>Frekwenza tal-gradji 3-4</b>
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	<b>Komuni hafna</b> Artralġja  <b>Mhux komuni</b> Artrite <sup>j</sup> Mijosite Faxxite eosinofilika Polimijalġja reumatika	<b>Mhux komuni</b> Artralġja Artrite <sup>j</sup> Mijosite Faxxite eosinofilika
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	<b>Komuni</b> Korriment akut fil-kliewi Insuffiċjenza tal-kliewi  <b>Mhux komuni</b> Nefrite tubulointerstizjali	<b>Mhux komuni</b> Korriment akut fil-kliewi Nefrite tubulointerstizjali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	<b>Komuni hafna</b> Gheja <sup>k</sup> Deni	<b>Komuni</b> Gheja <sup>k</sup>  <b>Mhux komuni</b> Deni
Investigazzjonijiet	<b>Komuni</b> Żieda fit-transaminases <sup>l</sup> Żieda fil-kreatinina fid-demem Żieda fl-amylase Żieda fil-lipase Żieda fil-bilirubina fid-demem Żieda fl-ormon fid-demem li jistimula t-tirojde  <b>Mhux komuni</b> Tnaqqis fl-ormon fid-demem li jistimula t-tirojde	<b>Komuni</b> Żieda fit-transaminases <sup>l</sup>  <b>Mhux komuni</b> Żieda fil-bilirubina fid-demem Żieda fil-lipase Żieda fil-kreatinina fid-demem Żieda fl-amylase
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	<b>Komuni</b> Reazzjoni relatata mal-infużjoni <sup>m</sup>	<b>Mhux komuni</b> Reazzjoni relatata mal-infużjoni <sup>m</sup>

<sup>a</sup> Inkluzi anemija, anemija minn defiċjenza tal-ħadid, anemija minn mard malinn u anemija minn defiċjenza tal-vitamina B12

<sup>b</sup> Inkluzi tirojdite u tirojdite awtoimmuni

<sup>c</sup> Inkluzi ketoaċidożi dijabetika

<sup>d</sup> Inkluzi polinewropatija u polinewropatija b' demajelinazzjoni

<sup>e</sup> Inkluzi uveite u irite

<sup>f</sup> Inkluzi pnewmonite, mard interstizjali tal-pulmun, pnewmonja organizzattiva u infiltrazzjoni tal-pulmun

<sup>g</sup> Inkluzi kolite u enterokolite medjata mill-immunità

<sup>h</sup> Inkluzi epatite u epatite awtoimmuni

<sup>i</sup> Inkluzi raxx, raxx makulo-papulari, raxx eritematuż, raxx bil-ħakk, dermatite, psorjasi, raxx makulari, raxx papulari, keratozi liċenojde, raxx pustulari, dermatite bulluża, sindrome ta' eritrodisesteżija palmar-plantar, nekroliżi epidermali tossika u eruzzjoni tossika tal-ġilda

<sup>j</sup> Inkluzi artrite u poliartrite

<sup>k</sup> Inkluzi astenja u għeja

<sup>l</sup> Inkluzi żieda fit-transaminases, zieda fl-alanine aminotransferase u zieda fl-aspartate aminotransferase

<sup>m</sup> Inkluzi sensitività eċċessiva għall-medicina u reazzjoni relatata mal-infużjoni

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ir-reazzjonijiet avversi magħżula deskritti hawn taħt huma bbażati fuq is-sigurtà ta' retifanlimab f'popolazzjoni ta' sigurtà miġbura ta' 452 pazjent b'tumuri malinni solidi avvanzati, inkluzi pazjenti

b'MCC metastatika jew rikorrenti lokalment avvanzata. Il-linji gwida tal-immanigġjar għal dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti fis-sezzjoni 4.2.

#### Reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja (ara sezzjoni 4.4)

##### *Pnewmonite relatata mas-sistema immunitarja*

Pnewmonite relatata mas-sistema immunitarja seħhet fi 3.1% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu retifanlimab, inklużi 1.3% tal-pazjenti bi Grad 2, 0.9% tal-pazjenti bi Grad 3 u 0.2% tal-pazjenti bi Grad 5. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-pnewmonite kien ta' 100 jum (medda, 43 – 673 jum). Il-pnewmonite wasslet għat-twaqqif ta' retifanlimab f'0.2% tal-pazjenti. Fost il-pazjenti bi pnewmonite, 71.4% rċewew kortikosteroidi sistemici. Il-pnewmonite għaddiet fi 78.6% tal-pazjenti, bi żmien medjan għar-riżoluzzjoni ta' 37 jum (medda, 9 – 104 jum).

##### *Kolite relatata mas-sistema immunitarja*

Kolite relatata mas-sistema immunitarja seħhet fi 2.7% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu retifanlimab, inklużi 1.1% tal-pazjenti bi Grad 2, 0.4% tal-pazjenti bi Grad 3 u 0.2% tal-pazjenti bi Grad 4. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-kolite kien 165.5 jum (medda, 11 – 749 jum). Il-kolite wasslet għat-twaqqif ta' retifanlimab f'0.9% tal-pazjenti. Fost il-pazjenti bil-kolite, 75% irċewew kortikosteroidi sistemici u 8.3% irċewew aġent immunosoppressiv ieħor (infliximab). Il-kolite għaddiet f'66.7% tal-pazjenti, bi żmien medjan għar-riżoluzzjoni ta' 83.5 jum (medda, 15 – 675 jum).

##### *Nefrite relatata mas-sistema immunitarja*

Nefrite relatata mas-sistema immunitarja seħhet fi 2% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu retifanlimab, inklużi 0.4% tal-pazjenti bi Grad 2, 1.1% tal-pazjenti bi Grad 3 u 0.4% tal-pazjenti bi Grad 4. Iż-żmien medjan għall-bidu tan-nefrite kien ta' 176 jum (medda, 15 – 515-il jum). In-nefrite wasslet għat-twaqqif ta' retifanlimab f'1.1% tal-pazjenti. Fost il-pazjenti b'nefrite, 66.7% rċewew kortikosteroidi sistemici. In-nefrite għaddiet f'44.4% tal-pazjenti, bi żmien medjan għar-riżoluzzjoni ta' 22.5 jum (medda, 9 – 136 jum).

##### *Endokrinopatiji relatati mas-sistema immunitarja*

Seħh ipotirojdiżmu f'10.2% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu retifanlimab, inklużi 4.9% tal-pazjenti bi Grad 2. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ipotirojdiżmu kien ta' 88 jum (medda, 1 – 505 jiem). L-ebda wiehed mill-avvenimenti ma wassal għat-twaqqif ta' retifanlimab. L-ipotirojdiżmu għadda fi 32.6% tal-pazjenti, bi żmien medjan għar-riżoluzzjoni ta' 56 jum (medda, 2 – 224 jum).

Seħh ipertirojdiżmu f'5.8% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu retifanlimab, inklużi 2.7% tal-pazjenti bi Grad 2. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ipertirojdiżmu kien 55.5 jum (medda, 8 – 575 jum). L-ebda wiehed mill-avvenimenti ma wassal għat-twaqqif ta' retifanlimab. L-ipertirojdiżmu għadda f'61.5% tal-pazjenti, bi żmien medjan għar-riżoluzzjoni ta' 74 jum (medda, 15 – 295 jum).

Seħhet ipofizite f'0.7% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu retifanlimab, inklużi 0.4% tal-pazjenti bi Grad 2 u 0.2% tal-pazjenti bi Grad 3. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ipofizite kien ta' 308 jum (medda, 266 – 377 jum). L-ipofizite wasslet għat-twaqqif ta' retifanlimab f'0.2% tal-pazjenti. L-ipofizite għaddiet fi 33.3% tal-pazjenti, bi żmien għar-riżoluzzjoni ta' 6 ijiem.

Seħhet insufficjenza adrenali f'0.9% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu retifanlimab, inklużi 0.4% tal-pazjenti bi Grad 2 u 0.4% tal-pazjenti bi Grad 3. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-insufficjenza adrenali kien ta' 220.5 jum (medda, 146 – 275 jum). L-ebda wiehed mill-avvenimenti ma wassal għat-twaqqif ta' retifanlimab. L-insufficjenza adrenali għaddiet f'25% tal-pazjenti, bi żmien għar-riżoluzzjoni ta' 12-il jum.

Seħhet dijabete mellitus tat-Tip 1 li tidher bħala ketoacidozi dijabetika (Grad 3) f'0.2% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu retifanlimab. Iż-żmien għall-bidu tal-ketoacidozi dijabetika kien 284 jum. L-avveniment ma wassalx għall-waqfien ta' retifanlimab u għadda bi żmien għar-riżoluzzjoni ta' 6 ijiem.

#### *Epatite relatata mas-sistema immunitarja*

Epatite relatata mas-sistema immunitarja sehhet fi 3.5% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu retifanlimab, inklużi 0.9% tal-pazjenti bi Grad 2, 2.4% tal-pazjenti bi Grad 3 u 0.2% tal-pazjenti bi Grad 4. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-epatite kien 70.5 jum (medda, 8 – 580 jum). L-epatite wasslet għat-twaqqif ta' retifanlimab f' 1.5% tal-pazjenti. Fost il-pazjenti bl-epatite, 81.3% tal-pazjenti rċevew kortikosteroidi sistemici u 6.3% tal-pazjenti rċevew aġent immunosoppressiv ieħor (mycophenolate mofetil). L-epatite għaddiet f' 56.3% tal-pazjenti, bi żmien medjan għar-rizoluzzjoni ta' 22 jum (medda, 6 – 104 jum).

#### *Reazzjonijiet tal-ġilda relatati mas-sistema immunitarja*

Reazzjonijiet tal-ġilda relatati mas-sistema immunitarja sehnew f' 9.5% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu retifanlimab, inklużi 8% tal-pazjenti bi Grad 2, 1.1% tal-pazjenti bi Grad 3 u 0.2% tal-pazjenti bi Grad 4. Iż-żmien medjan għall-bidu tar-reazzjonijiet tal-ġilda kien ta' 86 jum (medda, 2 – 589 jum). Reazzjonijiet tal-ġilda wasslu għat-twaqqif ta' retifanlimab f' 0.7% tal-pazjenti. Fost il-pazjenti b'reazzjonijiet tal-ġilda, 32.6% tal-pazjenti rċevew kortikosteroidi sistemici. Ir-reazzjonijiet tal-ġilda għaddew f' 72.1% tal-pazjenti, bi żmien medjan għar-rizoluzzjoni ta' 37 jum (medda, 3 – 470 jum).

#### *Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni*

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni sehnew f' 6.2% tal-pazjenti, inklużi 2.2% tal-pazjenti bi Grad 2 u 0.4% tal-pazjenti bi Grad 3. Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni wasslu għat-twaqqif ta' retifanlimab f' 0.4% tal-pazjenti.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandu jingħata trattament sintomatiku xieraq.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, inibituri ta' PD-1/PD-L1 (Proteina programmata tal-mewt taċ-ċelluli 1/ligand tal-mewt 1). Kodiċi ATC: L01FF10

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Retifanlimab huwa antikorp monoklonali tal-immunoglobulina G4 (IgG4) li jingħaqad mar-riċettur tal-mewt programmat-1 (PD-1) u jimblokka l-interazzjoni tiegħu mal-ligandi tiegħu PD-L1 u PD-L2. L-ingaġġ ta' PD-1 mal-ligandi tiegħu PD-L1 u PD-L2, li huma espressi minn ċelluli li jipprezentaw l-antiġen u jistgħu jiġu espressi minn ċelluli tat-tumur u/jew ċelluli oħra fil-mikroambjent tat-tumur, jirriżulta f' inibizzjoni tal-funzjoni taċ-ċelluli-T bħall-proliferazzjoni, is-sekrezzjoni ta' ċitokini u attivitá ċitotossika. Retifanlimab jintrabat mar-riċettur PD-1, jimblokka l-interazzjoni mal-ligands tiegħu PD-L1 u PD-L2, u jsaħħaħ l-attivitá taċ-ċelluli-T.

#### Effetti farmakodinamiċi

#### Immunogenicitá

Antikorpi kontra l-mediċina (ADA, *Anti-drug antibodies*) ġew misjuba b'mod mhux komuni. Ma kienet osservata l-ebda evidenza ta' impatt tal-ADA fuq il-farmakokinetika, l-effikaċja jew is-sigurtá.

### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' retifanimab ġew studjati fl-istudju PODIUM-201, studju open-label, b'fergħa waħda, multireġionali li dahħal pazjenti b'MCC metastatika jew rikorrenti lokalment avvanzata li ma kinux irċewew terapija sistemika preċedenti għall-marda avvanzata tagħhom. Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv jew kundizzjoni medika li kienet teħtieġ trattament b'aġenti immunosoppressivi, b'indeboliment sever tal-fwied jew tal-kliewi, b'mard kardijaku klinikament sinifikanti, bi storja medika ta' trapjant tal-organi, jew punteġġ ta' prestazzjoni (PS) skont il-Grupp Koperattiv tal-lvant dwar l-Onkoloġija (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*) ta'  $\geq 2$ . Pazjenti li kienu pożittivi għall-HIV, b'taġġbija virali li ma tistax tiġi osservata, bl-għadd tas-CD4+ ta'  $\geq 300$  ċellula/mikrolitru u li kienu qed jirċievu terapija antiretrovirali kienu eligibbli.

Il-pazjenti rċewew retifanimab 500 mg kull 4 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli għal massimu ta' sentejn. Il-valutazzjoni tal-effikaċja saret kull 8 ġimgħat għall-ewwel sena ta' terapija u kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem. Il-kejl ewlieni tar-riżultat tal-effikaċja tar-rata ta' rispons oġġettiv ikkonfermat, u t-tul tar-rispons ġew iwwalutati minn kumitat ta' revizjoni ċentrali indipendenti skont il-Kriterji tal-Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1. It-tweġibiet kontinwi kollha ġew segwiti għal minimu ta' 12-il xahar.

Total ta' 101 pazjent ġie analizzat għall-effikaċja. L-età medjana tal-pazjenti rreġistrati kienet ta' 71.1 sena (medda, 38 - 90 sena) b'39 (39%) ta' 75 sena jew aktar; 67.3% tal-pazjenti kienu rġiel, il-pazjenti kollha hliet wieħed kienu Kawkasi u l-istatus tal-prestazzjoni skont il-Grupp Koperattiv tal-lvant dwar l-Onkoloġija (*Eastern Cooperative Oncology Group*) kien 0 (73.3%) jew 1 (26.7%). Sebgha u tletin fil-mija tal-pazjenti kienu rrapportati li preċedentament kienu rċewew radjoterapija u 68.3% preċedentament kellhom kirurġija. Disghin fil-mija tal-pazjenti kellhom mard metastatiku. Pazjent wieħed kien pożittiv għall-HIV. Il-maġġoranza tal-kampjuni tat-tumur ittestjati (72.3%) kienu pożittivi għall-virus polioma taċ-ċelluli Merkel (MCPyV, *Merkel cell polyoma virus*).

Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 3. It-tul medjan tat-trattament kien 10.3 xhur (medda, jum – 24.8 xahar).

**Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja fi-istudju PODIUM-201 għal pazjenti b'MCC metastatika jew rikorrenti lokalment avvanzata**

Punt ta' tmiem	ZYNYZ (N = 101)
<b>Rata ta' rispons oġġettiv<sup>a</sup></b>	
Rata ta' rispons oġġettiv (CI ta' 95%)	53.5% (43.3, 63.5)
Rispons komplut	16.8%
Rispons parzjali	36.6%
<b>Tul tar-rispons</b>	
Medjan f'xhur (CI ta' 95%)	25.3 (14.2, NE)
Minimu, massimu (xhur)	1.1, 38.7+

CI = intervall ta' kunfidenza; NE = mhux stmat; + tindika rispons kontinwu.

Tul medjan tas-segwitu: 17.6 xhur (medda, 1.1 – 38.7 xhur).

### Effikaċja u l-istatus PD-L1/MCPyV

Attività klinika kienet osservata irrispettivament mill-istatus tal-PD-L1 jew MCPyV. Tabella 4 tiġbor fil-qosor ir-rati ta' rispons oġġettiv skont l-espressjoni tat-tumur PD-L1 u l-istatus tal-MCPyV ta' pazjenti b'MCC li qatt ma ħadu l-kimoterapija mar-riżultati ta' bijomarkatur ċentrali fl-istudju PODIUM-201.

**Tabella 4: Rati ta' rispons oġġettiv skont l-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur u l-istatus MCPyV**

	<b>ZYNYZ</b> <b>Rati ta' rispons oġġettiv (CI ta' 95%)</b> <b>N = 101</b>
<b>Espressjoni ta' PD-L1<sup>a</sup> wara l-punt ta' waqfien ta' <math>\geq 1\%</math></b>	
Pozittiv (n = 83)	57.8% (46.5, 68.6)
Negattiv jew nieqes (n = 18)	33.3% (13.3, 59.0)
<b>Status MCPyV</b>	
Pozittiv (n = 73)	52.1% (40, 63.9)
Negattiv, ekwivoku, jew nieqes (n = 28)	57.1% (37.2, 75.5)

MCPyV = Merkel cell polyomavirus.

<sup>a</sup>L-espressjoni ta' PD-L1 ġiet determinata skont l-IHC permezz tal-interpretazzjoni tal-Punteġġ Pozittiv Ikkombinat (CPS, *Combined Positive Score*).

### Popolazzjoni anzjana

Mill-101 pazjent ittrattati b' retifanlimab fil-popolazzjoni tal-effikaċja, 76.2% (77/101) kellhom 65 sena jew aktar, u 38.6% (39/101) kellhom 75 sena jew aktar. Ir-rati ta' rispons oġġettiv f' dawn il-gruppi ta' etajiet kienu 55.8% (CI ta' 95%: 44.1, 67.2) u 48.7% (CI ta' 95%: 32.4, 65.2), rispettivament.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b' ZYNYZ f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' MCC. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

Il-farmakokinetika (PK) ta' retifanlimab kienet ikkaratterizzata bl-użu ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni b' *data* dwar il-koncentrazzjoni migbura minn 634 pazjent b' diversi kancers li rċevew doži ta' retifanlimab ta' 1, 3, 10 mg/kg kull ġimagħtejn, 375 mg kull 3 ġimġhat, jew 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg u 750 mg kull 4 ġimġhat. L-AUC kienet proporzjonali għad-doża fil-medda tad-doża studjata. Il-medja ġeometrika (CV%) tas- $C_{max}$  u l-AUC fi stat fiss għad-doża rakkomandata ta' 500 mg kull 4 ġimġhat kienet 193 mg/L (24.1%) u 2190 jum\*mg/L (32.4%).

### Distribuzzjoni

Il-valur tal-medja ġeometrika (CV%) għall-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss huwa 6.1 L (20.2%).

### Bijotrasformazzjoni

Ir-rotta metabolika ta' retifanlimab ma ġiet ikkaratterizzata. Retifanlimab huwa mistenni li jiġi katabolizzat permezz ta' proċessi ta' degradazzjoni tal-proteini.

### Eliminazzjoni

Tneħħija medja ġeometrika (CV%) ta' 0.314 L/jum (36%), mingħajr ma titqies il-parti tat-tneħħija li tvarja mal-ħin, b' half-life ta' 14.6 ijiem (31.5%) u 18.7 ijiem (28.7%), wara l-ewwel doża u fi stat fiss, rispettivament, ġew stmati fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

### Popolazzjonijiet speċjali

Il-fatturi li ġejjin mhumiex mistennija li jkollhom effetti klinikament importanti fuq il-farmakokinetika ta' retifanlimab: età (firxa: 18 sa 94 sena), piż (35 sa 133 kg), sess, razza, jew piż tat-tumur.

### Indeboliment tal-kliewi

L-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq it-tneħħija ta' retifanlimab ġie evalwat permezz ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi hafif (n = 277) jew moderat (n = 142) (eGFR bejn 89 u 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; n = 419) meta mqabbla ma' pazjenti b' funzjoni tal-kliewi normali (eGFR  $\geq$  90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; n = 200). Ma nstabux differenzi klinikament

importanti fit-tneħħija ta' retifanlimab. Hemm *data* limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (n = 4, l-inqas eGFR 26.0 mL/min/1.73m<sup>2</sup>). Retifanlimab ma ġiex studjat f'pazjenti b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju.

#### Indeboliment tal-fwied

L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq it-tneħħija ta' retifanlimab ġie evalwat permezz ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (n = 78; TB > ULN sa 1.5 tal-ULN jew AST > ULN) meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali (n = 555; TB u AST ≤ ULN). Ma nstabux differenzi klinikament importanti fit-tneħħija ta' retifanlimab. Hemm *data* limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (n = 1; TB bejn 1.5 u 3.0 darbiet tal-ULN u kwalunkwe AST). Retifanlimab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (TB bejn 3.0 u 10 darbiet tal-ULN u kwalunkwe AST).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ma ġewx osservati sejbiet ta' sinifikat tossikoloġiku f'xadini fi studji li damu sa 13-il ġimġha b'esponimenti eċċessivi biżżejjed meta mqabbla mal-esponiment kliniku fid-doża rakkomandata ta' 500 mg retifanlimab kull 4 ġimġhat.

Ma sarux studji biex jevalwaw il-potenzjal ta' retifanlimab għar-riskju ta' kanċer jew effett tossiku fuq il-ġeni.

Ma sarux studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp b'retifanlimab. Funzjoni ċentrali tal-mogħdija PD-1/PD-L1 hija li tippreserva t-tqala billi tinżamm tolleranza immuni materna għall-fetu. F'mudelli murini ta' tqala, l-imblokk tas-sinjalar ta' PD-L1 intwera li jfixkel it-tolleranza għall-fetu u li jirriżulta f'żieda fit-telf tal-fetu; għalhekk, ir-riskji potenzjali tal-għoti ta' retifanlimab waqt it-tqala jinkludu rati akbar ta' abort jew twelid mejjet. Kif irrappurtat fil-letteratura, ma kienx hemm malformazzjonijiet relatati mal-imblokk tas-sinjalar ta' PD-1/PD-L1 fil-wild ta' dawn l-animalli; madankollu, seħħew disturbji medjati mis-sistema immunitarja fil-ġrieden b'gene tal-PD-1 u PD-L1 inattivata (*knockout*). Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, l-esponiment tal-fetu għal retifanlimab jista' jżid ir-riskju li jiżviluppa disturbji medjati mis-sistema immunitarja jew li jinbidel ir-rispons immuni normali.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sodium acetate trihydrate (għall-aġġustament tal-pH) (E262)

Acetic acid, glaċjali (E260)

Sucrose

Polysorbate 80 (E433)

Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali u/jew dilwenti oħrajn ħlief daww imsemmija f'sezzjoni 6.6. Prodotti mediċinali oħra m'għandhomx jingħataw fl-istess waqt permezz tal-istess linja ta' infużjoni.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Kunnett mhux miftuħ

Sentejn

### Wara d-dilwizzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu giet muriġa għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C u 8 sigħat f'temperatura ambjentali (20 °C sa 25 °C).

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinjiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Kunjett tal-ħġieġ tat-Tip I, magħluq b'tapp tal-gomma chlorobutyl miksi bil-FluroTec, sigill tal-aluminju u għatu flip-off tal-plastik, li fih 20 mL tal-konċentrat.

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

#### Preparazzjoni u għoti

- Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel ma jingħataw. Retifanlimab huwa soluzzjoni ċara għal kemmxejn opalesxenti, bla kulur għal isfar ċar, mingħajr frak viżibbli. Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, bidlet il-kulur jew jiġi osservat frak viżibbli.
- Thawwadx il-kunjett.
- Iġbed 20 mL (500 mg) ta' konċentrat ta' retifanlimab mill-kunjett u ttrasferixxi għal ġo borża ta' infużjoni ġol-vini li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glucose 50 mg/mL (5%) biex tfejji soluzzjoni għall-injezzjoni dilwita b'konċentrazzjoni finali ta' bejn 1.4 mg/mL sa 10 mg/mL. Uża boroż tal-infużjoni ta' kopolimeru tal-polyolefins polyvinylchloride (PVC) u di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP), polyolefin bil-poliamide, jew ethylene vinyl acetate.
- Hallat is-soluzzjoni dilwita b'inverżjoni ġentili. Thawwadx il-borża tal-infużjoni.
- Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni dilwita, ladarba tkun ippreparata, għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu giet muriġa:
  - Għal 8 sigħat f'temperatura ambjentali (20 °C sa 25 °C) (inkluż il-ħin tal-infużjoni).  
JEW
  - Għal 24 siegħa jekk maħżuna fi friġġ (2 °C sa 8 °C). Jekk maħżuna fi friġġ, halli s-soluzzjoni dilwita tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel ma tingħata. Is-soluzzjoni dilwita trid tingħata fi żmien 4 sigħat (inkluż il-ħin tal-infużjoni) ladarba titneħħa mill-friġġ. Tiffriżax.
- Armi jekk is-soluzzjoni dilwita tkun bidlet il-kulur jew ikun fiha materjal partikulat ieħor minbarra traċċi ta' frak trasluċidi għal bojod.
- Aġhti s-soluzzjoni ta' retifanlimab permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq medda ta' 30 minuta billi tuża filtru fil-linja jew miżjud ta' 0.2 micron sa 5 micron, jew filtru fil-linja jew miżjud b'mesh ta' 15 micron, ta' polyethersulfone, polyvinylidene fluoride jew cellulose acetate sterili, mhux piroġeniku, li ma tantx jintrabat mal-proteini.
- Tagħtix fl-istess waqt ma' prodotti mediċinali oħra permezz tal-istess linja tal-infużjoni.

## Rimi

- Retifanimab huwa għal użu ta' darba biss; armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jibqa' fil-kunjett.
- Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1800/001

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U  
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ  
TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA  
TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET  
FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV  
TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

MacroGenics  
9704 Medical Center Drive  
Rockville, MD 20850  
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel ma ZYNYZ jitqiegħed għall-bejgħ f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż il-midja tal-komunikazzjoni, il-modalitajiet tad-distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti,

L-għan tal-programm edukattiv huwa li jimminimizza r-riskju ta' reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja u jottimizza l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju ta' ZYNYZ. L-għan ta' din l-għodda huwa li tiżgura li l-informazzjoni dwar it-trattament tal-pazjent b'ZYNYZ u r-riskji importanti tiegħu ta' reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja tinżamm mill-pazjent f'kull hin u tasal għand il-professjonisti tal-kura tas-saħħa rilevanti kif xieraq. L-informazzjoni fuq il-kard tal-pazjent hija ffukata fuq sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja u l-aħjar azzjoni li għandha tittiehed mill-pazjent u l-professionist tal-kura tas-saħħa rilevanti.

Il-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn ZYNYZ huwa kkummerċjalizzat, il-professionisti kollha tal-kura tas-saħħa li huma mistennija li jippreskrivu ZYNYZ ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-materjali edukattivi li ġejjin:

- Fuljett ta' tagħrif
- Kard tal-pazjent

**Il-kard tal-pazjent** għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Messaġġ ta' twissija għall-professionisti tal-kura tas-saħħa li jittrattaw lill-pazjent fi kwalunkwe hin, inkluż f'kundizzjonijiet ta' emerġenza, li l-pazjent qed juża ZYNYZ
- Li t-trattament b'ZYNYZ jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja
- Sinjali jew sintomi ta' tħassib dwar is-sigurtà u meta għandek tirrikorri għand professionist tal-kura tas-saħħa
- Id-dettalji ta' kuntatt ta' min jordnalhom ZYNYZ

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

ZYNYZ 500 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
retifanlimab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett ta' 20 mL ta' konċentrat fih 500 mg ta' retifanlimab (25 mg/mL).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: E262, E260, sucrose, E433, ilma għall-injezzjonijiet  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

500 mg/20 mL

1 kunjett

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu ta' darba biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigg.

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1800/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

ZYNYZ 500 mg koncentrat sterili  
retifanlimab  
Użu għal ġol-vini wara dilwizzjoni

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

500 mg/20 mL

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### ZYNYZ 500 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni retifanlimab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek ser jagħtik kard tal-pazjent. Kun żgur li żżomm din il-kard miegħek waqt li tkun qed tiehu t-trattament b'ZYNYZ.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu ZYNYZ u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata ZYNYZ
3. Kif jinghata ZYNYZ
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen ZYNYZ
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu ZYNYZ u għalxiex jintuża

ZYNYZ fih is-sustanza attiva retifanlimab, antikorp monoklonali (proteina li tagħraf u tehel ma' sustanza speċifika fil-mira fil-ġisem). ZYNYZ jgħin lis-sistema immunitarja tiegħek tiġġieled il-kanċer tiegħek.

ZYNYZ jintuża fl-adulti biex jittratta **karċinoma taċ-ċelluli Merkel**, tip rari ta' **kanċer tal-ġilda**. Jinghata meta l-kanċer ikun infirex jew reġa' lura u ma jistax jiġi ttrattat b'kirurġija jew radjazzjoni.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata ZYNYZ

##### M'għandekx tinghata ZYNYZ jekk inti

- allergiku għal retifanlimab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6)

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tinghata ZYNYZ jekk għandek:

- marda fejn is-sistema immunitarja tal-ġisem tattakka ċ-ċelluli tal-ġisem stess
- kellek trapjant ta' organu solidu jew trapjant tal-mudullun (ċelluli staminali) li uża ċelluli staminali minn donaturi
- problemi tal-pulmun jew tan-nifs
- problemi tal-fwied jew tal-kliewi
- id-dijabete

**Ghid lit-tabib tieghek immedjatament** jekk għandek xi wiehed mis-sintomi li ġejjin waqt it-ttrattament jew jekk imorru għall-agħar:

- **infjammazzjoni tal-pulmun** (pnewmonite) bħal diffikultajiet biex tieħu n-nifs, uġiġh fis-sider jew sogħla ġdida jew li tmur għall-agħar.
- **infjammazzjoni tal-musrana** (kolite) bħal dijarea frekwenti ħafna drabi bid-demmm u/jew mukus, movimenti tal-musrana aktar mis-soltu, ippurgar bid-demmm, suwed jew qishom bil-qatran u uġiġh qawwi jew sensitività addominali.
- **infjammazzjoni tal-fwied**. Is-sintomi jinkludu dardir jew rimettar persistenti, telf ta' aptit, uġiġh fin-naħa tal-lemin tal-istonku, sfurija tal-ġhajnejn u/jew tal-ġilda, ngħas, awrina ta' kulur skur, ħrug ta' demm jew titbengel aktar faċilment min-normal.
- **problemi tal-glandoli tal-ormoni** (inkluzi l-glandoli pitwitarja, tat-tirojde u adrenali) li jistgħu jaffettwaw kif jaħdmu dawn il-glandoli. Is-sintomi jinkludu taħbit mgħaġġel tal-qalb, sturdament, ħass ħażin, għeja estrema, uġiġh ta' ras persistenti jew mhux tas-soltu, tibdil fil-piż, telf ta' xagħar, tħossok kiesaħ jew stitikezza.
- **dijabete tat-tip 1 jew ketoacidozi dijabetika**. Is-sintomi tad-dijabete jinkludu li tħossok aktar bil-ġuħ jew bil-ġatx mis-soltu, tgħaddi l-awrina frekwenti, telf ta' piż, tħossok għajjen jew ma tiflaħx. Is-sintomi ta' ketoacidozi dijabetika jinkludu diffikultà biex taħseb b'mod ċar, ngħas, uġiġh fl-istonku, nifs mgħaġġel u profund, nifs li jinxtamm helu jew b'riħa ta' frott, toġhma helwa jew metallika fil-ħalq jew riħa differenti tal-awrina jew l-haraq.
- **infjammazzjoni tal-kliewi**. Is-sintomi jinkludu tnaqqis fil-volum tal-awrina, awrina bil-fowm, tgħaddi d-demmm jew traċċi ta' demm fl-awrina li jistgħu jbiddu l-kulur tagħha, għekiesi minfuhin jew telf ta' aptit.
- **problemi tal-ġilda** li jistgħu jwasslu għal reazzjoni severa tal-ġilda magħrufa bħala nekroliżi epidermali tossika u sindrome ta' Stevens-Johnson. Is-sintomi jinkludu raxx, ħakk, infafet fil-ġilda jew ulċeri fil-ħalq jew fil-kisja tal-immieher, tal-gerżuma jew taż-żona ġenitali.
- **infjammazzjoni f'partijiet ohra tal-ġisem** bħall-ġhajnejn (bidliet fil-vista), il-ġogi, il-muskoli, in-nervituri, il-frixa (is-sintomi jinkludu uġiġh addominali, dardir jew rimettar), jew tal-muskolu tal-qalb.
- **reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni** bħal tkexkix ta' bard, roġħda, rigorożità, deni, ħakk, raxx, fwawar jew wiċċ minfuħ, qtugħ ta' nifs jew tħarħir, tħossok sturdut jew debboli.

Jekk għandek xi wiehed mis-sintomi msemmija hawn fuq waqt it-ttrattament, tippruvax tittratta s-sintomi tieghek b'mediċini ohra wahdek. It-tabib tieghek jista':

- jagħtik mediċini ohra biex tevita kumplikazzjonijiet u tnaqqas is-sintomi tieghek,
- jimmonitorjak,
- jżomm mill jagħtik id-doza li jmiss ta' ZYNYZ,
- jwaqqaf it-ttrattament tieghek jew
- jnaqqas jew iwaqqaf l-infuzjoni tieghek skont is-severità tar-reazzjoni, jekk ikollok reazzjoni relatata mal-infuzjoni meta tirċievi ZYNYZ.

Jekk jogħġbok innota li s-sintomi elenkati hawn fuq **kultant isehhu aktar tard** u jistgħu jsehhu ġimghat jew xhur wara l-aħħar doza tieghek.

**Kumplikazzjonijiet ta' rifjut ta' trapjant ta' organu solidu**, inkluża l-marda tat-trapjant kontra l-ospitu (*graft-versus-host disease*), f'pazjenti li jkunu rċevew trapjant tal-mudullun (ċelluli staminali) li juża ċelloli staminali minn donaturi jistgħu jwasslu għall-mewt. Jistgħu jsehhu jekk isirlek trapjant jew qabel jew wara t-ttrattament b'ZYNYZ. It-tabib tieghek ser jimmonitorjak għal dawn il-kumplikazzjonijiet.

### **Tfal u adoloxxenti**

ZYNYZ m'għandhiex tingħata lit-tfal u adoloxxenti taħt it-18-il sena għax ma ġietx studjata f'dan il-grupp ta' pazjent.

### **Mediċini oħra u ZYNYZ**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra. Dan japplika b'mod partikolari għal mediċini li jrażżnu s-sistema immunitarja tiegħek, bħal kortikosteroidi, li jistgħu jfixxlu l-effett ta' ZYNYZ. Ladarba tkun qed tiġi trattat b'ZYNYZ, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi l-kortikosteroidi biex inaqas l-effetti sekondarji li jista' jkollok waqt it-trattament. Dan mhux se jkollu impatt fuq l-effett tal-mediċina.

### **Kontraċezzjoni**

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u sa 4 xhur wara l-aħħar doża ta' ZYNYZ.

### **Tqala**

**M'għandekx tingħata ZYNYZ jekk inti tqila** sakemm it-tabib tiegħek ma jirrakkomandax speċifikament. ZYNYZ jista' jikkawża effetti ta' ħsara jew mewt lit-tarbija fil-ġuf tiegħek. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tingħata din il-mediċina.

### **Treddiġh**

Mhux magħruf jekk ZYNYZ jgħaddix fil-halib tas-sider. Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi li qed jiġu mreda' ma jistax jiġi eskluż. Itlob il-parir tat-tabib tiegħek jekk qed tredda'.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

ZYNYZ jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk thossok għajjen, issuqx jew tużax magni sakemm thossok aħjar.

### **ZYNYZ fih is-sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità ta' doża, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium". Madankollu, qabel ma jingħatalek ZYNYZ, jithallat ma' soluzzjoni li jista' jkun fiha s-sodium. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qiegħed fuq dieta baxxa fil-melħ.

## **3. Kif jingħata ZYNYZ**

ZYNYZ se jingħatalek fi sptar jew klinika, taħt sorveljanza minn tabib b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer.

Id-doża rakkomandata ta' ZYNYZ hija 500 mg kull 4 ġimgħat.

It-tabib tiegħek ser jagħtik ZYNYZ bħala dripp ġo vina (infużjoni ġol-vini) li se ddum madwar 30 minuta.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm trattamenti għandek bżonn.

### **Jekk tiflew appuntamenti biex tirċievi ZYNYZ**

Huwa importanti ħafna li ma titlifx doża ta' din il-mediċina. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-isptar tiegħek immedjatament biex terġa' tagħmel appuntamenti ieħor.

### **Jekk tieqaf tirċievi ZYNYZ**

It-twaqqif tat-trattament tiegħek jista' jwaqqaf l-effett tal-mediċina. Twaqqafx it-trattament b'ZYNYZ mingħajr il-qbil tat-tabib tiegħek.

### **Kard tal-pazjent**

Informazzjoni importanti minn dan il-fuljett ta' tagħrif tinsab fil-kard tal-pazjent li ngħatajt mit-tabib tiegħek. Huwa importanti li żżomm din il-kard tal-pazjent u turiha lis-sieheb tiegħek jew lil dawk li jieħdu ħsiebek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar it-trattament tiegħek, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

ZYNYZ jista' jkollu effetti sekondarji serji, li kultant jistgħu jsiru ta' theddida għall-ħajja u jistgħu jwasslu għall-mewt. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jseħħu fi kwalunkwe hin matul il-kura, jew anke wara li t-trattament tiegħek ikun intemm. Jista' jkollok aktar minn effett sekondarju wiehed fl-istess hin (Ara sezzjoni 2, "Twissijiet u prekawzjonijiet" għas-sintomi).

**Għid lit-tabib tiegħek immedjatement** jekk għandek xi wiehed mill-**effetti sekondarji serji** li ġejjin:

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- infjammazzjoni tal-pulmun (*pnewmonite*)
- infjammazzjoni tal-musrana (*kolite*)
- infjammazzjoni tal-fwied (*epatite*)
- korriment taċ-ċelluli tal-fwied (*korriment epatoċellulari*)
- ħsara f' daqqa fil-kliewi (*insuffiċjenza akuta tal-kliewi*)
- insuffiċjenza tal-kliewi (*insuffiċjenza tal-kliewi*)
- Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni li jistgħu jikkawżaw sintomi bhal tkexkix ta' bard, roghda jew deni, ħakk jew raxx, fwawar jew wiċċ minfuħ, qtugh ta' nifs jew tharħir, sturdament jew dardir.

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja fil-baži tal-moħħ (*ipofizite*)
- aċidu fid-demem prodott mid-dijabete (*ketoaċidoži dijabetika*)
- ħsara lin-nervituri li tikkawża tneħħim u dgħjufija (*polinewropatija*)
- nerv maqrus ikkawżat minn ħsara lill-għerq tan-nerv(ituri) fis-sinla (*radikulopatija*)
- ħsara fin-nervituri fil-kaxxa tal-vuċi li tintuża biex tiegħu n-nifs, tibra' u titkellem (*paralizi tal-korda vokali*)
- infjammazzjoni tal-għajnejn (*uveite*)
- infjammazzjoni tal-kornea jew tat-tessut ċar fuq quddiem tal-għajn (*keratite*)
- infjammazzjoni tal-kisja tal-qalb li hafna drabi tikkawża ugiġh qawwi fis-sider (*perikardite*)
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb (*mijokardite*)
- infjammazzjoni tal-frixa (*pankreatite*)

**Effetti sekondarji oħra** jistgħu jseħħu bil-frekwenzi li ġejjin:

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demem (*anemija*)
- tnaqqis fl-aptit
- dijarea
- dardir
- stitikezza
- raxx
- ħakk fil-ġilda (*prurite*)
- ugiġh fil-ġogi (*artralġja*)
- għeja
- deni

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- glandola tat-tirojde mhux attiva (*ipotirojdiżmu*)
- glandola tat-tirojde attiva żżejjed (*ipertirojdiżmu*)
- sensazzjoni anormali bħal tingiż jew tneħħim fl-idejn jew fis-saqajn (*parestesija*)
- żieda fil-livell tad-demmm ta' enzimi tal-fwied, inkluż alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase
- żieda fil-livelli tal-bilirubina fid-demmm
- żieda fil-livelli tal-kreatinina fid-demmm
- żieda fil-livelli tad-demmm tal-ormon li jstimula t-tirojde
- żieda fil-livell ta' amylase, enzima li tkisser il-lamtu
- żieda fil-livelli ta' lipase, enzima li tkisser ix-xahmijiet

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- tnaqqis fis-sekrezżjoni tal-ormoni prodotti mill-glandoli adrenali (insuffiċjenza adrenali)
- infjammazzjoni tal-glandola tat-tirojde (*tirojdite*)
- infjammazzjoni tal-kanali tal-bili (*kolangite*)
- żieda fil-livelli tal-bilirubina fid-demmm li tikkawża sfurija tal-għajnejn u tal-gilda (*iperbilirubinemija*)
- infjammazzjoni tal-gogi (*artrite*)
- infjammazzjoni tal-muskoli (*mijożite*)
- infjammazzjoni tat-tessut bejn il-muskolu u l-gilda li tista' tikkawża nefha fil-gilda (*faxxite eosinofilika*)
- infjammazzjoni tal-muskoli li tikkawża ugiġh jew ebusija (polimijalgja reumatika)
- tnaqqis fil-livelli tad-demmm tal-ormon li jstimula t-tirojde

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen ZYNYZ**

ZYNYZ se jingħatalek fi spjar jew klinika u l-professjonisti tal-kura tas-saħħa jkunu responsabbli għall-ħażna tiegħu.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigiġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friza. Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Ladarba tkun ippreparata, l-infuzżjoni tista' tinħażen sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew 8 sigħat f'temperatura ta' 20 °C sa 25 °C, mill-ħin tal-preparazzjoni sat-tmiem tal-infuzżjoni.

Taħżinx xi medicina mhux użata għall-użu mill-ġdid. Kwalunkwe medicina mhux użata jew skart għandu jintrema skont ir-rekwiżiti lokali.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih ZYNYZ

- Is-sustanza attiva hi retifanlimab.  
1 mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 25 mg ta' retifanlimab.  
Kunnett wiehed ta' 20 mL ta' konċentrat fih 500 mg ta' retifanlimab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium acetate trihydrate (E262), acetic acid (glaċjali) (E260), sucrose, polysorbate 80 (E433), ilma għall-injezzjonijiet. Ara sezzjoni 2 "ZYNYZ fih is-sodium".

### Kif jidher ZYNYZ u l-kontenut tal-pakkett

ZYNYZ huwa konċentrat ċar għal kemmxejn opalexxenti, bla kulur għal isfar ċar għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Huwa disponibbli f'pakkett li fih kunnett tal-ħgieg wiehed ta' 20 mL ta' konċentrat.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

L-Olanda

### Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

### Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

L-informazzjoni li ġejja hija maħsuba għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

### Preparazzjoni u għoti

- Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel ma jingħataw. Retifanlimab huwa soluzzjoni ċara għal kemmxejn opalexxenti, bla kulur għal isfar ċar, mingħajr frak viżibbli. Armi l-kunnett jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, bidlet il-kulur jew jiġi osservat frak viżibbli.
- Thawwad il-kunnett.
- Iġbed 20 mL (500 mg) ta' konċentrat ta' retifanlimab mill-kunnett u ttrasferixxi għal go borża ta' infużjoni ġol-vini li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glucose 50 mg/mL (5%) biex ttejjji soluzzjoni għall-injezzjoni dilwita b'konċentrazzjoni finali ta' bejn 1.4 mg/mL sa 10 mg/mL. Uża boroż tal-infużjoni ta' kopolimeru tal-polyolefins polyvinylchloride (PVC) u di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP), polyolefin bil-poliamide, jew ethylene vinyl acetate.
- Hallat is-soluzzjoni dilwita b'inverżjoni ġentili. Thawwad il-borża tal-infużjoni.
- Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni dilwita, ladarba tkun ippreparata, għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ġiet murija:
  - Għal 8 sigħat f'temperatura ambjentali (20 °C sa 25 °C) (inkluż il-ħin tal-infużjoni).  
JEW
  - Għal 24 siegħa jekk maħżuna fi friġġ f'temperatura ta' (2 °C sa 8 °C). Jekk maħżuna fi friġġ, halli s-soluzzjoni dilwita tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel ma tingħata. Is-soluzzjoni dilwita trid tingħata fi żmien 4 sigħat (inkluż il-ħin tal-infużjoni) ladarba titneħħa mill-friġġ.  
Tiffriżax.
- Armi jekk is-soluzzjoni dilwita tkun bidlet il-kulur jew ikun fiha materjal partikulat ieħor minbarra traċċi ta' frak trasluċidi għal bojod.

- Agħti s-soluzzjoni ta' retifanimab permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq medda ta' 30 minuta billi tuża filtru fil-linja jew miżjud ta' 0.2 micron sa 5 micron, jew filtru fil-linja jew miżjud b'mesh ta' 15 micron, ta' polyethersulfone, polyvinylidene fluoride jew cellulose acetate sterili, mhux piroġeniku, li ma tantx jintrabat mal-proteini.
- Tagħtix flimkien ma' prodotti mediċinali oħra permezz tal-istess linja tal-infużjoni.

#### Rimi

- Retifanimab huwa għal użu ta' darba biss; armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jibqa' fil-kunnett.
- Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.