

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYNYZ 500 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém 500 mg de retifanlimab.

Cada ml de concentrado contém 25 mg de retifanlimab.

O retifanlimab é um anticorpo monoclonal humanizado de imunoglobulina G4 (IgG4), dirigido contra a proteína de morte programada-1 (PD-1), produzido em cultura de suspensão de células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálido, com um pH de 5,1 e osmolalidade entre 275 e 355 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ZYNYZ é indicado como monoterapia para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com carcinoma de células de Merkel (CCM) metastático ou recorrente localmente avançado, não passível de cirurgia curativa ou radioterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento do cancro.

Posologia

A dose recomendada é de 500 mg de retifanlimab a cada 4 semanas, administrada como uma perfusão intravenosa durante 30 minutos. O tratamento deve continuar até progressão da doença ou toxicidade inaceitável durante um período máximo de 2 anos.

Alterações da dose

O aumento ou redução da dose de retifanlimab não é indicado.

As alterações da dose recomendadas para gerir reações adversas imuno-relacionadas são apresentadas na Tabela 1 (ver também secções 4.4 e 4.8).

Tabela 1: Alterações de dose recomendadas

Reação adversa	Severidade^a	Alteração da dose
Pneumonite	Grau 2	Suspender a administração até que as reações adversas recuperem para os Graus 0-1.
	Graus 3 ou 4	Descontinuar permanentemente.
Colite	Graus 2 ou 3	Suspender a administração até que as reações adversas recuperem para os Graus 0-1.
	Grau 3 recorrente ou Grau 4	Descontinuar permanentemente.
Hepatite sem envolvimento tumoral do fígado OU Aumento da bilirrubina total	Grau 3 com AST ou ALT superior a 3, mas não superior a 8 vezes o LSN OU Aumentos de BT para mais do que 1,5 e até 3 vezes o LSN	Suspender a administração até que as reações adversas recuperem para os Graus 0-1. Descontinuar permanentemente se não houver resolução no prazo de 12 semanas após o início da toma de esteroides ou se não for possível reduzir a prednisona para menos de 10 mg/dia (ou equivalente) no período de 12 semanas após o início da toma de esteroides.
	Grau 4 com aumento de AST ou ALT para mais de 8 vezes o LSN OU BT superior a 3 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente.
Hepatite com envolvimento tumoral do fígado OU Aumento da bilirrubina total	Grau 3 com AST ou ALT aumentadas para mais de 5 e até 10 vezes o LSN OU BT superior a 1,5 mas não mais do que 3 vezes o LSN	Suspender a administração até que as reações adversas recuperem para os Graus 0-1. Descontinuar permanentemente se não houver resolução no prazo de 12 semanas após o início da toma de esteroides ou se não for possível reduzir a prednisona para menos de 10 mg/dia (ou equivalente) no período de 12 semanas após o início da toma de esteroides.
	Grau 4 com aumento de AST ou ALT para mais de 10 vezes o LSN OU BT superior a 3 vezes o LSN	Descontinuar permanentemente.
Endocrinopatias • Insuficiência suprarrenal • Hipotireoidismo • Hipertireoidismo • Diabetes mellitus Tipo 1 • Hiperglicemia • Hipofisite	Insuficiência suprarrenal de Grau 2	Suspender a administração até que as reações adversas recuperem para os Graus 0-1 ou até que se mantenham clinicamente estáveis.
	Insuficiência suprarrenal de Graus 3 ou 4	Suspender a administração até que as reações adversas recuperem para os Graus 0-1.

Reação adversa	Severidade ^a	Alteração da dose
		Descontinuar permanentemente se não houver resolução no prazo de 12 semanas após o início da toma de esteroides ou se não for possível reduzir a prednisona para menos de 10 mg/dia (ou equivalente) no período de 12 semanas após o início da toma de esteroides.
	Hipotireoidismo de Graus 3 ou 4	Suspender a administração até que as reações adversas recuperem para os Graus 0-1 ou até que se mantenham clinicamente estáveis.
	Hipertireoidismo de Graus 3 ou 4	Suspender a administração até que as reações adversas recuperem para os Graus 0-1 ou até que se mantenham clinicamente estáveis.
	Diabetes mellitus Tipo 1 (ou hiperglicemia) de Graus 3 ou 4	Suspender a administração até que as reações adversas recuperem para os Graus 0-1 ou até que se mantenham clinicamente estáveis.
	Hipofisite de Grau 2 (assintomática)	Suspender a administração até que as reações adversas recuperem para os Graus 0-1. Pode recomeçar após controlo por terapêutica de substituição hormonal.
	Hipofisite de Grau 2 (sintomática, por exemplo, dores de cabeça, perturbações visuais)	Suspender a administração até que as reações adversas recuperem para os Graus 0-1. Pode recomeçar após controlo por terapêutica de substituição hormonal, se indicado e se a redução gradual dos esteroides estiver completa.
	Hipofisite de Grau 3 ou 4 (sintomática)	Suspender a administração até que as reações adversas recuperem para os Graus 0-1. Descontinuar permanentemente se não houver resolução no prazo de 12 semanas após o início da toma de esteroides ou se não for possível reduzir a prednisona para menos de 10 mg/dia (ou equivalente) no período de 12 semanas após o início da toma de esteroides.

Reação adversa	Severidade^a	Alteração da dose
Nefrite com disfunção renal	Aumento da creatinina sanguínea de Grau 2	Suspender a administração até que as reações adversas recuperem para os Graus 0-1.
	Aumento da creatinina sanguínea de Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente. ^b
Reações cutâneas	Grau 3 ou suspeita de SSJ ou suspeita de NET	Suspender a administração até que as reações adversas recuperem para os Graus 0-1.
	Grau 2 persistente (≥ 2 semanas) Grau 4 ou SSJ confirmada ou NET confirmada	Descontinuar permanentemente.
Miocardite	Confirmada de graus 2, 3 ou 4	Descontinuar permanentemente.
Outras reações adversas imuno-relacionadas (incluindo miosite, encefalite, neuropatia desmielinizante, síndrome de <i>Guillain-Barré</i> , sarcoidose, anemia hemolítica autoimune, pancreatite, uveíte, cetoacidose diabética, artralgia)	Grau 3	Suspender a administração até que as reações adversas recuperem para os Graus 0-1.
	Grau 4	Descontinuar permanentemente.
Reações adversas persistentes de Grau 2 ou 3 imuno-relacionadas (excluindo endocrinopatias)	Grau 2 ou 3 (≥ 12 semanas após a última dose)	Descontinuar permanentemente.
	Grau 3 ou 4 recorrente Pneumonite de Grau 2 recorrente	
Reações relacionadas com a perfusão	Grau 1	Interromper ou desacelerar a taxa de perfusão.
	Grau 2	Primeira ocorrência: interromper a perfusão e retomar a 50% da taxa de perfusão original se os sintomas desaparecerem no espaço de 1 hora.
		Ocorrências posteriores após profilaxia recomendada: Descontinuar permanentemente.
	Grau 3	Descontinuar permanentemente. Se responder rapidamente ao tratamento sintomático e/ou a uma breve interrupção da perfusão, o retifanlimab não necessita de ser permanentemente descontinuado.
Grau 4	Descontinuar permanentemente.	

AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase; LSN = limite superior normal; BT = bilirrubina total; SSJ = síndrome de *Stevens-Johnson*; NET = necrólise epidérmica tóxica.

^a Toxicidade classificada de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) v5 do *National Cancer Institute* (NCI).

^b Descontinuar permanentemente apenas se o retifanlimab estiver diretamente implicado na toxicidade renal.

Cartão do doente

Todos os prescritores de ZYNYZ devem conhecer e informar os doentes sobre o cartão do doente que explica o que fazer caso sintam algum sintoma de reações adversas imuno-relacionadas. O cartão do doente será fornecido a cada doente tratado com retifanlimab.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose nos doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Não existem dados suficientes em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) e não existem dados relativos a doentes com doença renal terminal, pelo que não pode ser feita qualquer recomendação de dosagem (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste de dose nos doentes com compromisso hepático ligeiro. Não existem dados suficientes em doentes com compromisso hepático moderado e não existem dados relativos a doentes com compromisso hepático grave, pelo que não pode ser feita qualquer recomendação de dosagem (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de retifanlimab em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos com carcinoma de células de Merkel.

Modo de administração

ZYNYZ destina-se para via intravenosa. Deve ser diluído e administrado por perfusão intravenosa durante 30 minutos.

O ZYNYZ não deve ser administrado como injeção intravenosa de impulso ou em bólus.

O ZYNYZ só pode ser administrado através de uma linha intravenosa que contenha um filtro de 0,2 micron a 5 micron, em linha ou adicional, ou um filtro de malha de 15 micron, em linha ou adicional, que seja estéril, não-pirogénico, de baixa ligação proteica de polietersulfona, fluoreto de polivinilideno ou acetato de celulose. Não devem ser coadministrados outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações adversas imuno-relacionadas

Podem ocorrer reações adversas imuno-relacionadas, que podem ser graves ou fatais, em doentes tratados com retifanlimab. As reações adversas imuno-relacionadas podem ocorrer em qualquer órgão ou tecido e podem afetar simultaneamente mais do que um sistema do corpo. Embora as reações adversas imuno-relacionadas ocorram normalmente durante o tratamento, os sintomas podem também manifestar-se após a interrupção do mesmo. As reações adversas importantes imuno-relacionadas enumeradas nesta secção não incluem todas as reações possíveis imuno-relacionadas.

A identificação e o tratamento precoces das reações adversas imuno-relacionadas são essenciais para garantir a utilização segura do retifanlimab. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas e sinais de reações adversas imuno-relacionadas. As análises químicas do sangue, incluindo as análises hepáticas e as análises da função da tiroide, devem ser avaliadas no início do tratamento e periodicamente durante o mesmo. Em caso de suspeita de reações adversas imuno-relacionadas, deve ser assegurada uma avaliação adequada, incluindo a consulta de especialidade, para confirmar a etiologia ou excluir outras causas.

Com base na gravidade da reação adversa, o tratamento com retifanlimab deve ser suspenso ou permanentemente descontinuado e devem ser administrados corticosteroides (1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente) ou outra terapêutica adequada. Após a melhoria para Grau ≤ 1 , deve ser iniciada uma redução gradual dos corticosteroides e mantida durante pelo menos 1 mês (ver Tabela 1).

Pneumonite imuno-relacionada

Foi notificada pneumonite imuno-relacionada em doentes a receber retifanlimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de pneumonite. As suspeitas de pneumonite devem ser confirmadas com radiografias e devem ser excluídas outras causas. Os doentes devem ser tratados com alterações no tratamento com retifanlimab e corticosteroides (ver Tabela 1).

Colite imuno-relacionada

Foi notificada colite imuno-relacionada em doentes a receber retifanlimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de colite e tratados com alterações no tratamento com retifanlimab, agentes antidiarreicos e corticosteroides (ver Tabela 1).

Hepatite imuno-relacionada

Foi notificada hepatite imuno-relacionada em doentes a receber retifanlimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a testes hepáticos anormais antes e periodicamente durante o tratamento, conforme indicado com base na avaliação clínica e tratados com alterações no tratamento com retifanlimab e corticosteroides (ver Tabela 1). No caso de hepatite de Grau 1, a monitorização da química hepática deve ser aumentada para duas vezes por semana até que os testes de química hepática regressem à linha de base.

Endocrinopatias imuno-relacionadas

Foram notificadas endocrinopatias imuno-relacionadas, incluindo hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência suprarrenal, hipofisite e cetoacidose diabética em doentes a receber retifanlimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a testes anormais da função da tiroide antes e periodicamente durante o tratamento e quanto ao cortisol, conforme indicado com base nos sintomas e/ou na diminuição da hormona estimulante da tiroide.

Hipotireoidismo e hipertireoidismo

Foram notificados hipotireoidismo e hipertireoidismo imuno-relacionados (incluindo tiroidite) em doentes a receber retifanlimab. O hipotireoidismo e o hipertireoidismo imuno-relacionados (incluindo

tiroidite) devem ser tratados com alterações no tratamento com retifanlimab, conforme recomendado na Tabela 1.

Hipofisite

Foi notificada hipofisite imuno-relacionada em doentes a receber retifanlimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hipofisite e tratados com alterações no tratamento com retifanlimab, corticosteroides e substituição hormonal, conforme clinicamente indicado (ver Tabela 1).

Insuficiência suprarrenal

Foi notificada insuficiência suprarrenal imuno-relacionada em doentes a receber retifanlimab. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de insuficiência suprarrenal e tratados com corticosteroides e substituição hormonal, conforme clinicamente indicado (ver Tabela 1).

Diabetes mellitus Tipo 1

Foi observada diabetes mellitus tipo 1 imuno-relacionada em doentes tratados com inibidores PD-1 (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a hiperglicemia e sinais e sintomas de diabetes, conforme indicado com base na avaliação clínica, e tratados com anti-hiperglicémicos orais ou insulina e com alterações no tratamento com retifanlimab (ver Tabela 1).

Nefrite imuno-relacionada

Foi notificada nefrite imuno-relacionada em doentes a receber retifanlimab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a alterações da função renal e tratados com alterações no tratamento com retifanlimab e corticosteroides (ver secção 4.2).

Reações cutâneas imuno-relacionadas

Foram notificadas reações cutâneas imuno-relacionadas, tais como necrólise epidérmica tóxica, em doentes a receber retifanlimab (ver secção 4.8). Foram notificados acontecimentos de síndrome de *Stevens-Johnson* em doentes tratados com inibidores PD-1. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações cutâneas. As reações cutâneas imuno-relacionadas devem ser tratadas conforme recomendado na Tabela 1.

Deve ter-se cuidado ao considerar a utilização de retifanlimab num doente que tenha tido anteriormente uma reação adversa cutânea grave ou potencialmente fatal em tratamentos anteriores com outros inibidores do *checkpoint*.

Outras reações adversas imuno-relacionadas

Foram notificadas reações adversas clinicamente significativas, imuno-relacionadas, em doentes tratados com retifanlimab em estudos clínicos, incluindo: uveíte, artrite, miosite, polineuropatia desmielinizante (por exemplo, síndrome de *Guillain-Barré*), pancreatite e miocardite (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações adversas relacionadas com a imunidade e tratados com alterações no tratamento com retifanlimab, tal como descrito na secção 4.2.

Reações relacionadas com a perfusão

Tal como acontece com qualquer proteína terapêutica, o retifanlimab pode causar reações relacionadas com a perfusão, algumas das quais podem ser graves. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações relacionadas com a perfusão. O tratamento com retifanlimab deve ser interrompido ou a taxa de perfusão deve ser reduzida ou o tratamento deve ser permanentemente descontinuado com base na gravidade da reação e na resposta ao tratamento (ver secção 4.2). A pré-medicação com um antipirético e/ou um anti-histamínico deve ser considerada para os doentes que tenham tido reações anteriores clinicamente significativas a perfusões de proteínas terapêuticas (ver secção 4.8).

Reações adversas relacionadas com o transplante

Rejeição de transplante de órgão sólido

A rejeição de transplantes de órgãos sólidos foi notificada no contexto pós-comercialização em doentes tratados com inibidores de PD-1. O tratamento com retifanlimab pode aumentar o risco de rejeição em recetores de transplantes de órgãos sólidos. Nestes doentes, deve ser considerado o benefício do tratamento com retifanlimab versus o risco de possível rejeição de órgãos.

Complicações do transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (HSCT)

Podem ocorrer complicações fatais e outras complicações graves em doentes que recebem um transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (HSCT) antes ou depois de serem tratados com um anticorpo bloqueador de PD-1/PD-L1. As complicações relacionadas com o transplante incluem a doença hiperaguda do enxerto contra o hospedeiro (GvHD), a GvHD aguda, a GvHD crónica, a doença veno-oclusiva hepática após condicionamento de intensidade reduzida e a síndrome febril que requer esteroides (sem causa infecciosa identificada). Estas complicações podem ocorrer apesar da terapia de intervenção entre o bloqueio PD-1/PD-L1 e o HSCT alogénico. Os doentes devem ser seguidos de perto para detetar indícios de complicações relacionadas com o transplante, podendo ser necessária uma intervenção imediata. Considerar o benefício versus os riscos do tratamento com um anticorpo bloqueador de PD-1/PD-L1 antes ou depois de um HSCT alogénico.

Doentes excluídos do programa clínico

Foram excluídos do programa clínico os doentes que apresentavam o seguinte estado: Pontuação de desempenho no início do estudo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≥ 2 ; metástases sintomáticas do sistema nervoso central; imunoterapia prévia ou doença autoimune que exigiu terapêutica sistémica com agentes imunossupressores; história de outras neoplasias malignas nos últimos 3 anos; transplante de órgãos; ou infeção ativa por hepatite. Foram também excluídos os doentes com infeção por VIH não controlada (contagem de CD4+ < 300 células/ μ l, carga viral detetável ou que não estivessem a receber terapêutica antirretroviral altamente ativa).

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa farmacocinética com o retifanlimab. Uma vez que o retifanlimab é eliminado da circulação através de catabolismo, não são esperadas interações medicamentosas metabólicas.

A utilização de corticosteroides sistémicos ou imunossupressores antes de iniciar o retifanlimab, exceto no caso de doses fisiológicas de corticosteroides sistémicos (≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente), deve ser evitada devido à sua potencial interferência na atividade farmacodinâmica e na eficácia do retifanlimab. No entanto, podem ser utilizados corticosteroides sistémicos ou outros imunossupressores após o início de retifanlimab para tratar reações adversas imuno-relacionadas (ver secções 4.2 e 4.4).

Não se espera que o retifanlimab sofra ou induza interações medicamentosas que envolvam transportadores de fármaco ou enzimas CYP.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com retifanlimab e durante, pelo menos, 4 meses após a última dose de retifanlimab.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de retifanlimab em mulheres grávidas. Não foram efetuados estudos de reprodução animal com o retifanlimab. Estudos em animais demonstraram que a inibição da via PD-1/PD-L1 pode levar a um aumento do risco de rejeição imunomediada do feto em desenvolvimento, resultando em morte fetal. Por conseguinte, com base no seu mecanismo de ação, o retifanlimab pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Sabe-se que as imunoglobulinas IgG4 humanas atravessam a placenta; por conseguinte, o retifanlimab tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. ZYNYZ não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes (ver secção 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se o retifanlimab é excretado no leite humano. Não existe informação suficiente sobre a excreção de retifanlimab no leite animal.

Sabe-se que as IgG humanas são excretadas no leite materno durante os primeiros dias após o parto, diminuindo para concentrações baixas pouco tempo depois; conseqüentemente, não se pode excluir um risco para o bebé amamentado durante este breve período. Durante este período específico, tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação/abstenção da terapêutica com retifanlimab, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher. Posteriormente, o retifanlimab pode ser utilizado durante a amamentação, se clinicamente necessário.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os possíveis efeitos do retifanlimab na fertilidade. Não foram efetuados estudos de reprodução animal para avaliar o efeito do retifanlimab na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ZYNYZ sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Devido a potenciais reações adversas como a fadiga (ver secção 4.8), os doentes devem ser aconselhados a ter cuidado ao conduzir ou operar máquinas até terem a certeza de que o retifanlimab não os afeta negativamente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Ocorreram reações adversas imuno-relacionadas com o retifanlimab. A maioria destas reações, incluindo reações graves, resolveram-se após o início da terapêutica médica adequada ou a descontinuação do retifanlimab (ver «Descrição das reações adversas selecionadas» abaixo).

As reações adversas mais frequentes são fadiga (35,4%), erupção cutânea (18,8%), diarreia (18,6%), anemia (16,2%), prurido (15,9%), artralgia (13,3%), obstipação (13,3%), náuseas (13,3%), pirexia (13,1%) e diminuição do apetite (12,6%). As reações adversas foram graves em 11,7% dos doentes; a maioria das reações adversas graves foram reações adversas imuno-relacionadas.

O ZYNYZ foi permanentemente descontinuado devido a reações adversas em 8% dos doentes; a maioria destes acontecimentos eram imuno-relacionados.

Lista tabelada de reações adversas

A segurança do retifanlimab foi avaliada em 452 doentes com neoplasias malignas sólidas avançadas que receberam a dose recomendada de 500 mg a cada 4 semanas, incluindo 107 doentes com CCM metastático ou recorrente localmente avançado. A duração mediana do tratamento foi de 5,4 meses (intervalo, 1 dia - 27 meses). As frequências incluídas abaixo baseiam-se em todas as reações adversas a medicamentos notificadas, independentemente da avaliação da causalidade pelo investigador. Estas reações são apresentadas por classe de sistema de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$); desconhecida (a frequência não pode

ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de incidência.

Tabela 2: Reações adversas em doentes tratados com retifanlimab (N = 452)

Classe de sistema de órgãos	Frequência de todos os graus	Frequência de graus 3-4
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes Anemia ^a	Frequentes Anemia ^a
Doenças endócrinas	Frequentes Hipotireoidismo Hipertireoidismo Pouco frequentes Insuficiência suprarrenal Tiroidite ^b Hipofisite Diabetes mellitus Tipo 1 ^c	Pouco frequentes Insuficiência suprarrenal Hipofisite Diabetes mellitus Tipo 1 ^c
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes Diminuição do apetite	Pouco frequentes Diminuição do apetite
Doenças do sistema nervoso	Frequentes Parestesia Pouco frequentes Polineuropatia ^d Radiculopatia Paralisia das cordas vocais	Pouco frequentes Polineuropatia ^d Radiculopatia
Afeções oculares	Pouco frequentes Uveíte ^e Queratite	Pouco frequentes Uveíte ^e
Cardiopatias	Pouco frequentes Pericardite Miocardite	Pouco frequentes Miocardite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes Pneumonite ^f	Pouco frequentes Pneumonite ^f
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes Diarreia Náuseas Obstipação Frequentes Colite ^g Pouco frequentes Pancreatite	Pouco frequentes Diarreia Pancreatite Colite ^g
Afeções hepatobiliares	Frequentes Lesão hepatocelular Hepatite ^h Pouco frequentes Hiperbilirrubinemia Colangite	Pouco frequentes Hepatite ^h Lesão hepatocelular Colangite Hiperbilirrubinemia

Classe de sistema de órgãos	Frequência de todos os graus	Frequência de graus 3-4
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes Erupção cutânea ⁱ Prurido	Frequentes Erupção cutânea ⁱ
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes Artralgia Pouco frequentes Artrite ^j Miosite Fasciite eosinofílica Polimialgia reumática	Pouco frequentes Artralgia Artrite ^j Miosite Fasciite eosinofílica
Doenças renais e urinárias	Frequentes Lesão renal aguda Insuficiência renal Pouco frequentes Nefrite tubulointersticial	Pouco frequentes Lesão renal aguda Nefrite tubulointersticial
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes Fadiga ^k Pirexia	Frequentes Fadiga ^k Pouco frequentes Pirexia
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes Aumento das transaminases ^l Aumento da creatinina no sangue Aumento da amilase Aumento da lipase Aumento da bilirrubina no sangue Aumento da hormona estimulante da tiroide no sangue Pouco frequentes Diminuição da hormona estimulante da tiroide no sangue	Frequentes Aumento das transaminases ^l Pouco frequentes Aumento da bilirrubina no sangue Aumento da lipase Aumento da creatinina no sangue Aumento da amilase
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes Reações relacionadas com a perfusão ^m	Pouco frequentes Reações relacionadas com a perfusão ^m

^a Inclui anemia, anemia por deficiência de ferro, anemia de doença maligna e anemia por deficiência de vitamina B₁₂

^b Inclui tiroidite e tiroidite autoimune

^c Inclui cetoacidose diabética

^d Inclui polineuropatia e polineuropatia desmielinizante

^e Inclui uveíte e irite

^f Inclui pneumonite, doença pulmonar intersticial, pneumonia em organização e infiltração pulmonar

^g Inclui colite e enterocolite imunomediada

^h Inclui hepatite e hepatite autoimune

ⁱ Inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea pruriginosa, dermatite, psoríase, erupção cutânea macular, erupção cutânea papular, queratose liquenóide, erupção cutânea pustular, dermatite bolhosa, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, necrólise epidérmica tóxica e erupção cutânea tóxica

^j Inclui artrite e poliartrite

^k Inclui astenia e fadiga

^l Inclui transaminases aumentadas, alanina aminotransferase aumentada e aspartato aminotransferase aumentada

^m Inclui hipersensibilidade ao medicamento e reação relacionada com a perfusão

Descrição das reações adversas selecionadas

As reações adversas selecionadas descritas abaixo baseiam-se na segurança do retifanlimab numa população de segurança combinada de 452 doentes com neoplasias malignas sólidas avançadas, incluindo doentes com CCM metastático ou recorrente localmente avançado. As orientações de tratamento para estas reações adversas estão descritas na secção 4.2.

Reações adversas imuno-relacionadas (ver secção 4.4)

Pneumonite imuno-relacionada

A pneumonite imuno-relacionada ocorreu em 3,1% dos doentes que receberam retifanlimab, incluindo 1,3% dos doentes com Grau 2, 0,9% dos doentes com Grau 3 e 0,2% dos doentes com Grau 5. O tempo mediano para o início da pneumonite foi de 100 dias (intervalo, 43 - 673 dias). A pneumonite levou à descontinuação do retifanlimab em 0,2% dos doentes. Entre os doentes com pneumonite, 71,4% receberam corticosteroides sistémicos. A pneumonite resolveu-se em 78,6% dos doentes, com um tempo mediano de resolução de 37 dias (intervalo, 9 - 104 dias).

Colite imuno-relacionada

A colite imuno-relacionada ocorreu em 2,7% dos doentes que receberam retifanlimab, incluindo 1,1% dos doentes com Grau 2, 0,4% dos doentes com Grau 3 e 0,2% dos doentes com Grau 4. O tempo mediano para o início da colite foi de 165,5 dias (intervalo, 11 - 749 dias). A colite levou à descontinuação do retifanlimab em 0,9% dos doentes. Entre os doentes com colite, 75% receberam corticosteroides sistémicos e 8,3% receberam outro imunossupressor (infiximab). A colite resolveu-se em 66,7% dos doentes, com um tempo mediano de resolução de 83,5 dias (intervalo, 15 - 675 dias).

Nefrite imuno-relacionada

A nefrite imuno-relacionada ocorreu em 2% dos doentes que receberam retifanlimab, incluindo 0,4% dos doentes com Grau 2, 1,1% dos doentes com Grau 3 e 0,4% dos doentes com Grau 4. O tempo mediano para o início da nefrite foi de 176 dias (intervalo, 15 - 515 dias). A nefrite levou à descontinuação do retifanlimab em 1,1% dos doentes. Entre os doentes com nefrite, 66,7% receberam corticosteroides sistémicos. A nefrite resolveu-se em 44,4% dos doentes, com um tempo mediano de resolução de 22,5 dias (intervalo, 9 - 136 dias).

Endocrinopatias imuno-relacionadas

O hipotiroidismo ocorreu em 10,2% dos doentes que receberam retifanlimab, incluindo 4,9% dos doentes com Grau 2. O tempo mediano para o início de hipotiroidismo foi de 88 dias (intervalo, 1 - 505 dias). Nenhum dos acontecimentos levou à descontinuação do retifanlimab. O hipotiroidismo resolveu-se em 32,6% dos doentes, com um tempo mediano de resolução de 56 dias (intervalo, 2 - 224 dias).

O hipertiroidismo ocorreu em 5,8% dos doentes que receberam retifanlimab, incluindo 2,7% dos doentes com Grau 2. O tempo mediano para o início de hipertiroidismo foi de 55,5 dias (intervalo, 8 - 575 dias). Nenhum dos acontecimentos levou à descontinuação do retifanlimab. O hipertiroidismo resolveu-se em 61,5% dos doentes, com um tempo mediano de resolução de 74 dias (intervalo, 15 - 295 dias).

A hipofisite ocorreu em 0,7% dos doentes que receberam retifanlimab, incluindo 0,4% dos doentes com Grau 2 e 0,2% dos doentes com Grau 3. O tempo mediano para o início de hipofisite foi de 308 dias (intervalo, 266 - 377 dias). A hipofisite levou à descontinuação do retifanlimab em 0,2% dos doentes. A hipofisite resolveu-se em 33,3% dos doentes, com um tempo médio de resolução de 6 dias.

A insuficiência suprarrenal ocorreu em 0,9% dos doentes que receberam retifanlimab, incluindo 0,4% dos doentes com Grau 2 e 0,4% dos doentes com Grau 3. O tempo mediano para o início de insuficiência suprarrenal foi de 220,5 dias (intervalo, 146 - 275 dias). Nenhum dos acontecimentos levou à descontinuação do retifanlimab. A insuficiência suprarrenal resolveu-se em 25% dos doentes, com um tempo médio de resolução de 12 dias.

A diabetes mellitus tipo 1 apresentando-se como cetoacidose diabética (Grau 3) ocorreu em 0,2% dos doentes que receberam retifanlimab. O tempo até ao início da cetoacidose diabética foi de 284 dias. O

acontecimento não levou à descontinuação do retifanlimab e foi resolvido com um tempo de resolução de 6 dias.

Hepatite imuno-relacionada

A hepatite imuno-relacionada ocorreu em 3,5% dos doentes que receberam retifanlimab, incluindo 0,9% dos doentes com Grau 2, 2,4% dos doentes com Grau 3 e 0,2% dos doentes com Grau 4. O tempo mediano para o início da hepatite foi de 70,5 dias (intervalo, 8 - 580 dias). A hepatite levou à descontinuação do retifanlimab em 1,5% dos doentes. Entre os doentes com hepatite, 81,3% dos doentes receberam corticosteroides sistémicos e 6,3% dos doentes receberam outro imunossupressor (micofenolato de mofetil). A hepatite resolveu-se em 56,3% dos doentes, com um tempo mediano de resolução de 22 dias (intervalo, 6 - 104 dias).

Reações cutâneas imuno-relacionadas

As reações cutâneas imuno-relacionadas ocorreram em 9,5% dos doentes que receberam retifanlimab, incluindo 8% dos doentes com Grau 2, 1,1% dos doentes com Grau 3 e 0,2% dos doentes com Grau 4. O tempo mediano para o início de reações cutâneas foi de 86 dias (intervalo, 2 - 589 dias). As reações cutâneas levaram à descontinuação do retifanlimab em 0,7% dos doentes. Entre os doentes com reações cutâneas, 32,6% receberam corticosteroides sistémicos. As reações cutâneas resolveram-se em 72,1% dos doentes, com um tempo mediano de resolução de 37 dias (intervalo, 3 - 470 dias).

Reações relacionadas com a perfusão

As reações relacionadas com a perfusão ocorreram em 6,2% dos doentes, incluindo 2,2% dos doentes com Grau 2 e 0,4% dos doentes com Grau 3. As reações relacionadas com a perfusão levaram à descontinuação do retifanlimab em 0,4% dos doentes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do **sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e deve ser instituído um tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores PD-1/PD-L1 (proteína da morte celular programada 1/ligando 1 de morte celular programada). Código ATC: L01FF10

Mecanismo de ação

O retifanlimab é um anticorpo monoclonal da imunoglobulina G4 (IgG4) que se liga ao recetor de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia a sua interação com os seus ligandos PD-L1 e PD-L2. O envolvimento da PD-1 com os seus ligandos PD-L1 e PD-L2, que são expressos por células apresentadoras de antígenos e podem ser expressos por células tumorais e/ou outras células no microambiente tumoral, resulta na inibição da função das células T, como a proliferação, a secreção de citocinas e a atividade citotóxica. O retifanlimab liga-se ao recetor PD-1, bloqueia a interação com os seus ligandos PD-L1 e PD-L2 e potencia a atividade das células T.

Efeitos farmacodinâmicos

Imunogenicidade

Os anticorpos antifármaco (ADA) foram detetados de forma pouco frequente. Não foi observada qualquer evidência de impacto da ADA na farmacocinética, eficácia ou segurança.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança do retifanlimab foram estudadas no estudo PODIUM-201, um estudo aberto, de braço único e multirregional que incluiu doentes com CCM metastático ou recorrente localmente avançado que não tinham recebido terapia sistémica prévia para a sua doença avançada. Os doentes com doença autoimune ativa ou uma condição médica que exigisse imunossupressão, compromisso hepático ou renal grave, doença cardíaca clinicamente significativa, história de transplante de órgãos ou pontuação de desempenho (PS) ≥ 2 do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) não eram elegíveis. Eram elegíveis os doentes positivos ao VIH, com uma carga viral indetetável, uma contagem de CD4+ ≥ 300 células/microlitro e a receber terapêutica antirretroviral.

Os doentes receberam retifanlimab 500 mg a cada 4 semanas até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável durante um máximo de 2 anos. Foi realizada a avaliação de eficácia a cada 8 semanas durante o primeiro ano de tratamento e, posteriormente, a cada 12 semanas. A principal medida de eficácia da taxa de resposta objetiva confirmada e a duração da resposta foram avaliadas por uma comissão de revisão central independente de acordo com os Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1. Todas as respostas em curso foram seguidas durante um mínimo de 12 meses.

Um total de 101 doentes foram analisados quanto à eficácia. A idade mediana dos doentes incluídos foi de 71,1 anos (intervalo, 38 - 90 anos), com 39 (39%) com 75 anos ou mais; 67,3% dos doentes eram do sexo masculino, todos, exceto um, eram caucasianos e o estado de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* era 0 (73,3%) ou 1 (26,7%). Trinta e sete por cento dos doentes tinha sido submetido a radioterapia prévia e 68,3% a cirurgia prévia. Noventa por cento dos doentes apresentava doença metastática. Um doente era positivo ao VIH. A maioria das amostras de tumores testadas (72,3%) foi positiva para o vírus do políoma das células de Merkel (MCPyV).

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 3. A duração mediana do tratamento foi de 10,3 meses (intervalo, 1 dia - 24,8 meses).

Tabela 3: Resultados de eficácia no estudo PODIUM-201 em doentes com CCM metastático ou recorrente localmente avançado

Parâmetro de avaliação	ZYNYZ (N = 101)
Taxa de resposta objetiva	
Taxa de resposta objetiva (IC de 95%)	53,5% (43,3; 63,5)
Resposta completa	16,8%
Resposta parcial	36,6%
Duração da resposta	
Mediana em meses (IC de 95%)	25,3 (14,2, NE)
Mínimo, máximo (meses)	1,1; 38,7+

IC = intervalo de confiança; NE = não estimável; + denota resposta em curso.

Duração mediana do seguimento: 17,6 meses (intervalo, 1,1 - 38,7 meses).

Eficácia e estado PD-L1/MCPyV

A atividade clínica foi observada independentemente do estado do PD-L1 ou do MCPyV. A Tabela 4 resume as taxas de resposta objetiva por expressão tumoral de PD-L1 e do estado de MCPyV de doentes com CCM que nunca receberam quimioterapia com resultados de biomarcadores centrais no estudo PODIUM-201.

Tabela 4: Taxas de resposta objetiva por expressão tumoral de PD-L1 e do estado de MCPyV

	ZYNYZ Taxas de resposta objetiva (IC de 95%) N = 101
Expressão PD-L1^a no limiar de $\geq 1\%$	
Positiva (n = 83)	57,8% (46,5; 68,6)
Negativa ou em falta (n = 18)	33,3% (13,3; 59,0)
Estado MCPyV	
Positivo (n = 73)	52,1% (40; 63,9)
Negativo, equívoco ou em falta (n = 28)	57,1% (37,2; 75,5)

MCPyV = vírus do poliovírus das células de Merkel

^a A expressão de PD-L1 foi determinada por IHC utilizando a interpretação da Pontuação Positiva Combinada (CPS).

Idosos

Dos 101 doentes tratados com retifanlimab na população de eficácia, 76,2% (77/101) tinham 65 anos ou mais e 38,6% (39/101) tinham 75 anos ou mais. As taxas de resposta objetiva nestes grupos etários foram de 55,8% (IC de 95%: 44,1; 67,2) e 48,7% (IC de 95%: 32,4; 65,2), respetivamente.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o ZYNYZ em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento do CCM. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (FC) do retifanlimab foi caracterizada utilizando uma análise de farmacocinética populacional com dados de concentração recolhidos de 634 doentes com vários tipos de cancro que receberam doses de retifanlimab de 1, 3, 10 mg/kg a cada 2 semanas, 375 mg a cada 3 semanas, ou 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg e 750 mg a cada 4 semanas. A AUC foi proporcional à dose no intervalo de dose estudado. A média geométrica (CV%) da $C_{m\acute{a}x}$ e da AUC no estado estacionário para a dose recomendada de 500 mg a cada 4 semanas foi de 193 mg/l (24,1%) e 2190 dia*mg/l (32,4%).

Distribuição

O valor da média geométrica (CV%) para o volume de distribuição no estado estacionário é de 6,1 l (20,2%).

Biotransformação

A via metabólica do retifanlimab não foi caracterizada. Prevê-se que o retifanlimab seja catabolizado através de processos de degradação proteica.

Eliminação

Nas análises farmacocinéticas populacionais, estimou-se uma depuração média geométrica (CV%) de 0,314 l/dia (36%), sem ter em conta a parte variável no tempo da depuração, com uma semivida de 14,6 dias (31,5%) e 18,7 dias (28,7%), após a primeira dose e no estado estacionário, respetivamente.

Populações especiais

Não se espera que os seguintes fatores tenham efeitos clinicamente importantes na farmacocinética do retifanlimab: idade (intervalo: 18 a 94 anos), peso (35 a 133 kg), sexo, raça ou carga tumoral.

Compromisso renal

O efeito do compromisso renal na depuração do retifanlimab foi avaliado através de análises farmacocinéticas populacionais em doentes com compromisso renal ligeiro (n = 277) ou moderado (n = 142) (TFGe entre 89 e 30 ml/min/1,73m²; n = 419) em comparação com doentes com função renal normal (TFGe ≥ 90 ml/min/1,73m²; n = 200). Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração do retifanlimab. Existem dados limitados em doentes com compromisso renal grave (n = 4, TFGe mais baixa 26,0 ml/min/1,73m²). O retifanlimab não foi estudado em doentes com doença renal em fase terminal.

Compromisso hepático

O efeito do compromisso hepático na depuração do retifanlimab foi avaliado através de análises farmacocinéticas populacionais em doentes com compromisso hepático ligeiro (n = 78; BT > LSN a 1,5 LSN ou AST > LSN) em comparação com doentes com função hepática normal (n = 555; BT e AST ≤ LSN). Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração do retifanlimab. Existem dados limitados em doentes com compromisso hepático moderado (n = 1; BT entre 1,5 e 3,0 vezes o LSN e qualquer AST). O retifanlimab não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (BT entre 3,0 e 10 vezes o LSN e qualquer AST).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram observados resultados com significado toxicológico em macacos em estudos com uma duração máxima de 13 semanas com exposições suficientemente superiores à exposição clínica na dose recomendada de 500 mg de retifanlimab a cada 4 semanas.

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial do retifanlimab na carcinogenicidade ou genotoxicidade.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento animal com o retifanlimab. Uma função central da via PD-1/PD-L1 é a preservação da gravidez através da manutenção da tolerância imunitária materna ao feto. Em modelos murinos de gravidez, o bloqueio da sinalização PD-L1 demonstrou perturbar a tolerância ao feto e resultar num aumento da perda fetal; por conseguinte, os riscos potenciais da administração de retifanlimab durante a gravidez incluem o aumento das taxas de aborto ou nado-morto. Tal como referido na literatura, não se registaram malformações relacionadas com o bloqueio da sinalização PD-1/PD-L1 na descendência destes animais; no entanto, ocorreram doenças imunomediadas em ratinhos *knockout* PD-1 e PD-L1. Com base no seu mecanismo de ação, a exposição fetal ao retifanlimab pode aumentar o risco de desenvolvimento de doenças imunomediadas ou de alteração da resposta imunitária normal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Acetato de sódio tri-hidratado (para ajuste do pH) (E262)

Ácido acético, glacial (E260)

Sacarose

Polissorbato 80 (E433)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos e/ou solventes exceto os mencionados na secção 6.6. Não devem ser coadministrados outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

2 anos

Após diluição

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 24 horas entre 2 °C e 8 °C e 8 horas à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C).

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, a menos que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro do tipo I, fechado com uma rolha de borracha clorobutílica revestida com FluroTec, vedante de alumínio e tampa de plástico de tipo *flip-off*, contendo 20 ml de concentrado.

Cada caixa contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação e administração

- Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração. O retifanlimab é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálido, isenta de partículas visíveis. Descartar o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada ou se forem observadas partículas visíveis.
- Não agitar o frasco para injetáveis.
- Retirar 20 ml (500 mg) de concentrado de retifanlimab do frasco para injetáveis e transferir para um saco de perfusão intravenosa contendo cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para solução injetável ou glucose 50 mg/ml (5%) para solução injetável para preparar uma solução diluída com uma concentração final entre 1,4 mg/ml e 10 mg/ml. Utilizar sacos de perfusão de cloreto de polivinilo (PVC) e ftalato de di-2-etil-hexilo (DEHP), copolímero de poliolefina, poliolefina com poliamida ou acetato de etileno e vinilo.
- Misturar a solução diluída por inversão suave. Não agitar o saco de perfusão.
- De um ponto de vista microbiológico, a solução diluída, uma vez preparada, deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, foi demonstrada a estabilidade química e física durante a utilização:
 - Durante 8 horas à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) (incluindo o tempo de perfusão).
OU
 - Durante 24 horas sob refrigeração (2 °C a 8 °C). Se for refrigerada, deixar a solução diluída atingir a temperatura ambiente antes da administração. A solução diluída deve ser administrada no prazo de 4 horas (incluindo o tempo de perfusão) após ter sido retirada do frigorífico. Não congelar.

- Rejeitar se a solução diluída estiver descolorada ou contiver partículas estranhas, exceto vestígios de partículas translúcidas a brancas.
- Administrar a solução de retifanimab por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos, utilizando um filtro de 0,2 microm a 5 microm, em linha ou *add-on*, ou um filtro de malha de 15 microm, em linha ou *add-on*, que seja estéril, não-pirogênico, de baixa ligação proteica de polietersulfona, fluoreto de polivinilideno ou acetato de celulose.
- Não coadministrar outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

Eliminação

- Retifanimab é de utilização única; deitar fora qualquer porção não utilizada deixada no frasco para injetáveis.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1800/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

MacroGenics
9704 Medical Center Drive
Rockville, MD 20850
Estados Unidos da América

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal-europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da comercialização do ZYNYZ em cada Estado-Membro, o titular da autorização de introdução no mercado (TAIM) deve acordar com a autoridade competente nacional o conteúdo e o formato do programa educativo, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O objetivo do programa educacional é minimizar o risco de reações adversas imuno-relacionadas e otimizar a relação risco-benefício do ZYNYZ. O objetivo desta ferramenta é assegurar que a informação relativa ao tratamento do doente com o ZYNYZ e os seus importantes riscos de reações adversas imuno-relacionadas estão sempre na posse do doente e chegam aos profissionais de saúde relevantes, conforme apropriado. A informação contida no cartão do doente centra-se nos sinais e sintomas de reações adversas imuno-relacionadas e na melhor forma de ação a adotar pelo doente e pelo profissional de saúde relevante.

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde o ZYNYZ é comercializado, todos os profissionais de saúde que se espera que venham a prescrever o ZYNYZ tenham acesso aos seguintes materiais educacionais ou que lhes sejam fornecidos:

- Folheto informativo
- Cartão do doente

O **cartão do doente** deve conter as seguintes mensagens principais:

- Uma mensagem de aviso para os profissionais de saúde que tratam o doente em qualquer altura, incluindo em situações de emergência, de que o doente está a utilizar ZYNYZ
- Que o tratamento com ZYNYZ pode aumentar o risco de reações adversas imuno-relacionadas
- Sinais ou sintomas de preocupação de segurança e quando procurar a atenção de um profissional de saúde
- Dados de contacto do seu médico prescriptor de ZYNYZ

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ZYNYZ 500 mg concentrado para solução para perfusão
retifanlimab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém 500 mg de retifanlimab (25 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: E262, E260, sacarose, E433, água para preparações injetáveis
Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
500 mg/20 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização intravenosa após diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1800/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ZYNYZ 500 mg concentrado estéril
retifanlimab
utilização IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 mg/20 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

ZYNYZ 500 mg concentrado para solução para perfusão retifanlimab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- O seu médico fornecer-lhe-á um cartão do doente. Certifique-se de que tem este cartão consigo enquanto estiver a receber tratamento com ZYNYZ.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ZYNYZ e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado ZYNYZ
3. Como é administrado ZYNYZ
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ZYNYZ
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ZYNYZ e para que é utilizado

O ZYNYZ contém a substância ativa retifanlimab, um anticorpo monoclonal (uma proteína que reconhece e se liga a uma substância-alvo específica no organismo). ZYNYZ ajuda o seu sistema imunitário a combater o cancro.

O ZYNYZ é utilizado em adultos para tratar o **carcinoma de células de Merkel**, um tipo raro de **cancro da pele**. É administrado quando o cancro se espalhou ou voltou e não pode ser tratado com cirurgia ou radiação.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado ZYNYZ

Não lhe deve ser administrado ZYNYZ

- se tem alergia a retifanlimab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado ZYNYZ se tiver:

- uma doença em que o sistema imunitário do corpo ataca as suas próprias células
- recebeu um transplante de órgãos sólidos ou um transplante de medula óssea (células estaminais) que utilizou células estaminais de um dador
- problemas dos pulmões ou respiratórios
- problemas do fígado ou dos rins
- diabetes

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas durante o tratamento ou se estes se agravarem:

- **inflamação dos pulmões** (pneumonite), como dificuldades respiratórias, dores no peito ou tosse nova ou agravada.
- **inflamação do intestino** (colite), como diarreia frequente, muitas vezes com sangue e/ou muco, mais movimentos intestinais do que o habitual, fezes com sangue, pretas ou cor de alcatrão e dor ou sensibilidade abdominal intensa.
- **inflamação do fígado**. Os sintomas incluem náuseas ou vômitos persistentes, perda de apetite, dor no lado direito do estômago, amarelecimento dos olhos e/ou da pele, sonolência, urina de cor escura, hemorragias ou nódoas negras mais facilmente do que o normal.
- **problemas nas glândulas hormonais** (incluindo a hipófise, a tiroide e as glândulas suprarrenais) que podem afetar o funcionamento destas glândulas. Os sintomas incluem batimentos cardíacos acelerados, tonturas, desmaios, cansaço extremo, dores de cabeça persistentes ou involuntárias, alterações de peso, queda de cabelo, sensação de frio ou obstipação.
- **diabetes tipo 1 ou cetoacidose diabética**. Os sintomas da diabetes incluem sentir mais fome ou sede do que o habitual, urinar frequentemente, perder peso, sentir-se cansado ou doente. Os sintomas da cetoacidose diabética incluem dificuldade em pensar com clareza, sonolência, dores de estômago, respiração rápida e profunda, hálito com cheiro doce ou frutado, sabor doce ou metálico na boca ou um odor diferente na urina ou no suor.
- **inflamação dos rins**. Os sintomas incluem uma diminuição do volume de urina, urina espumosa, eliminação de sangue ou vestígios de sangue na urina que podem mudar de cor, tornozelos inchados ou perda de apetite.
- **problemas de pele** que podem levar a uma reação cutânea grave conhecida como necrólise epidérmica tóxica e síndrome de *Stevens-Johnson*. Os sintomas incluem erupção cutânea, comichão, bolhas na pele ou úlceras na boca ou no revestimento do nariz, garganta ou área genital.
- **inflamação noutras partes do corpo**, como os olhos (alterações da visão), articulações, músculos, nervos, pâncreas (os sintomas incluem dor abdominal, náuseas ou vômitos) ou do músculo cardíaco.
- **reações relacionadas com a perfusão**, tais como arrepios, tremores, rigidez, febre, comichão, erupção cutânea, rubor ou rosto inchado, falta de ar ou pieira, sensação de tonturas ou desmaio.

Se tiver algum dos sintomas acima mencionados durante o tratamento, não tente tratar sozinho os seus sintomas com outros medicamentos. O seu médico pode:

- dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações e reduzir os seus sintomas,
- monitorizá-lo(a),
- suspender a dose seguinte de ZYNYZ,
- interromper o tratamento ou
- abrandar ou parar a sua perfusão, dependendo da gravidade da reação, se tiver uma reação relacionada com a perfusão quando receber ZYNYZ.

Tenha em atenção que os sintomas acima referidos são **por vezes retardados** e podem ocorrer semanas ou meses após a última dose.

As complicações da rejeição de transplantes de órgãos sólidos, incluindo a doença do enxerto contra o hospedeiro, em doentes que receberam um transplante de medula óssea (células estaminais) que utiliza células estaminais de um dador, podem levar à morte. Podem ocorrer se for submetido(a) a um transplante antes ou depois do tratamento com ZYNYZ. O seu médico irá vigiá-lo(a) para detetar estas complicações.

Crianças e adolescentes

O ZYNYZ não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade porque não foi estudado neste grupo de doentes.

Outros medicamentos e ZYNYZ

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos. Isto aplica-se em particular aos medicamentos que suprimem o seu sistema imunitário, como os corticosteroides, que podem perturbar o efeito de ZYNYZ. Depois de ser tratado com ZYNYZ, o seu médico pode prescrever corticosteroides para reduzir os efeitos indesejáveis que possa ter durante o tratamento. Isto não afetará o efeito do medicamento.

Contraceção

As mulheres que possam engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante um mínimo de 4 meses após a última dose de ZYNYZ.

Gravidez

Não deve receber ZYNYZ se estiver grávida, exceto se o seu médico o recomendar especificamente. ZYNYZ pode causar efeitos nocivos ou a morte do feto. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Amamentação

Não se sabe se o ZYNYZ é excretado para o leite materno. Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/bebês que estejam a amamentar. Peça aconselhamento ao seu médico se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de ZYNYZ sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Se se sentir cansado(a), não conduza nem utilize máquinas até se sentir melhor.

ZYNYZ contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio». No entanto, antes de lhe ser administrado, o ZYNYZ é misturado com uma solução que pode conter sódio. Fale com o seu médico se estiver a fazer uma dieta baixa em sal.

3. Como é administrado ZYNYZ

ZYNYZ ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica, sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento do cancro.

A dose recomendada de ZYNYZ é de 500 mg a cada 4 semanas.

O seu médico administrar-lhe-á ZYNYZ por gotejamento numa veia (perfusão intravenosa) que durará cerca de 30 minutos.

O seu médico decidirá o número de tratamentos de que necessita.

Se faltar a uma consulta para receber ZYNYZ

É muito importante que não se esqueça de tomar uma dose deste medicamento. Contacte imediatamente o seu médico ou hospital para reagendar a sua consulta.

Se parar de receber o ZYNYZ

A interrupção do tratamento pode parar o efeito do medicamento. Não interrompa o tratamento com ZYNYZ sem o acordo do seu médico.

Cartão do doente

Informações importantes deste folheto informativo podem ser encontradas no cartão do doente que lhe foi dado pelo seu médico. É importante que guarde este cartão do doente e o mostre ao seu parceiro ou aos seus prestadores de cuidados.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o seu tratamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O ZYNYZ pode ter efeitos indesejáveis graves, que podem por vezes ser fatais e levar à morte. Estes efeitos indesejáveis podem ocorrer em qualquer altura durante o tratamento, ou mesmo depois de este ter terminado. Pode ter mais do que um efeito indesejável em simultâneo (ver secção 2, «Advertências e precauções» para sintomas).

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes **efeitos indesejáveis graves**:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- inflamação dos pulmões (*pneumonite*)
- inflamação do intestino (*colite*)
- inflamação do fígado (*hepatite*)
- lesão das células do fígado (*lesão hepatocelular*)
- lesões dos rins súbitas (*insuficiência renal aguda*)
- falha dos rins (*insuficiência renal*)
- reações relacionadas com a perfusão, que podem causar sintomas como arrepios, tremores ou febre, comichão ou erupção cutânea, rubor ou rosto inchado, falta de ar ou pieira, sensação de tonturas ou náuseas.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- inflamação da glândula pituitária na base do cérebro (*hipofisite*)
- ácido no sangue produzido pela diabetes (*cetoacidose diabética*)
- lesões nos nervos que causam dormência e fraqueza (*polineuropatia*)
- nervo comprimido causado por uma lesão na raiz do(s) nervo(s) da coluna vertebral (*radiculopatia*)
- lesões nervosas na caixa vocal, que é utilizada para respirar, engolir e falar (*paralisia das cordas vocais*)
- inflamação dos olhos (*uveíte*)
- inflamação da córnea ou do tecido transparente na parte da frente do olho (*queratite*)
- inflamação do revestimento do coração que provoca frequentemente dores agudas no peito (*pericardite*)
- inflamação do músculo cardíaco (*miocardite*)
- inflamação do pâncreas (*pancreatite*)

Podem ocorrer **outros efeitos indesejáveis** com as seguintes frequências:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia)
- diminuição do apetite
- diarreia
- náuseas
- obstipação
- erupção cutânea
- comichão na pele (*prurido*)
- dores nas articulações (*artralgia*)
- cansaço (*fadiga*)
- febre (*pirexia*)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- glândula da tiroide hipoativa (*hipotiroidismo*)
- glândula da tiroide hiperativa (*hipertiroidismo*)
- sensação anormal, como formiguelo ou dormência das mãos ou dos pés (parestesia)
- aumento do nível sanguíneo de enzimas hepáticas, incluindo alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase
- aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina
- aumento dos níveis sanguíneos de creatinina
- aumento dos níveis sanguíneos da hormona estimulante da tiroide
- aumento do nível de amilase, uma enzima que decompõe o amido
- aumento do nível de lipase, uma enzima que decompõe a gordura

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- diminuição da secreção das hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais (insuficiência suprarrenal)
- inflamação da glândula da tiroide (*tiroidite*)
- inflamação dos ductos biliares (*colangite*)
- aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina causando amarelecimento dos olhos e da pele (*hiperbilirrubinemia*)
- inflamação das articulações (*artrite*)
- inflamação dos músculos (*miosite*)
- inflamação do tecido entre o músculo e a pele, que pode causar inchaço da pele (fasciite eosinofílica)
- inflamação dos músculos que provoca dor ou rigidez (polimialgia reumática)
- diminuição dos níveis sanguíneos da hormona estimulante da tiroide

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ZYNYZ

O ZYNYZ ser-lhe-á administrado num hospital ou numa clínica e os profissionais de saúde serão responsáveis pela sua conservação.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no embalagem exterior e rótulo do frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Uma vez preparada, a perfusão pode ser armazenada durante um máximo de 24 horas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C ou 8 horas a uma temperatura entre 20 °C e 25 °C, desde o momento da preparação até ao final da perfusão.

Não guardar os medicamentos não utilizados para reutilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ZYNYZ

- A substância ativa é retifanlimab.
Um ml de concentrado para solução para perfusão contém 25 mg de retifanlimab.
Um frasco para injetáveis de 20 ml de concentrado contém 500 mg de retifanlimab.
- Os outros componentes são: acetato de sódio tri-hidratado (E262), ácido acético (glacial) (E260), sacarose, polissorbato 80 (E433), água para preparações injetáveis. Ver secção 2 «ZYNYZ contém sódio».

Qual o aspeto de ZYNYZ e conteúdo da embalagem

O ZYNYZ é um concentrado para solução para perfusão límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálido (concentrado estéril).

Está disponível numa embalagem que contém 1 frasco para injetáveis de vidro com 20 ml de concentrado.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação e administração

- Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração. O retifanlimab é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálido, isenta de partículas visíveis. Descartar o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada ou se forem observadas partículas visíveis.
- Não agitar o frasco para injetáveis.
- Retirar 20 ml (500 mg) de concentrado de retifanlimab do frasco para injetáveis e transferir para um saco de perfusão intravenosa contendo cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), para solução injetável ou glucose 50 mg/ml (5%) para solução injetável para preparar uma solução diluída com uma concentração final entre 1,4 mg/ml e 10 mg/ml. Utilizar sacos de perfusão de cloreto de polivinilo (PVC) e ftalato de di-2-etil-hexilo (DEHP), copolímero de poliolefina, poliolefina com poliamida ou acetato de etileno e vinilo.
- Misturar a solução diluída por inversão suave. Não agitar o saco de perfusão.
- De um ponto de vista microbiológico, a solução diluída, uma vez preparada, deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, foi demonstrada a estabilidade química e física durante a utilização:
 - Durante 8 horas à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) (incluindo o tempo de perfusão).
OU
 - Durante 24 horas sob refrigeração (2 °C a 8 °C). Se for refrigerada, deixar a solução diluída atingir a temperatura ambiente antes da administração. A solução diluída deve ser administrada no prazo de 4 horas (incluindo o tempo de perfusão) após ter sido retirada do frigorífico. Não congelar.

- Rejeitar se a solução diluída estiver descolorada ou contiver partículas estranhas, exceto vestígios de partículas translúcidas a brancas.
- Administrar a solução de retifanimab por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos, utilizando um filtro de 0,2 microm a 5 microm, em linha ou *add-on*, ou um filtro de malha de 15 microm, em linha ou *add-on*, que seja estéril, não-pirógeno, de baixa ligação proteica de polietileno sulfonato, fluoreto de polivinilideno ou acetato de celulose.
- Não coadministrar outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

Eliminação

- Retifanimab é de utilização única; deitar fora qualquer porção não utilizada deixada no frasco para injetáveis.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.