

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

ZYNYZ 500 mg koncentrát na infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s 20 ml koncentrátu obsahuje 500 mg retifanlimabu.

Jeden ml koncentrátu obsahuje 25 mg retifanlimabu.

Retifanlimab je humanizovaná monoklonálna imunoglobulínová G4 (IgG4) protilátka proti proteínu programovanej bunkovej smrti 1 (PD-1) vyrábaná technológiou rekombinantnej DNA v suspenznej kultúre ovariálnych buniek čínskeho škrečka (*Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až slabožltý roztok s pH 5,1 a osmolaritou 275 až 355 mOsm/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

ZYNYZ je indikovaný ako monoterapia na liečbu prvej línie dospelých pacientov s metastatickým alebo rekurentným lokálne pokročilým karcinómom z Merkelových buniek (*Merkel Cell Carcinoma*, MCC), u ktorých nie je možný liečebný chirurgický zákrok ani rádioterapia.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať a prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou nádorov.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 500 mg retifanlimabu každé 4 týždne, podávaná ako intravenózna infúzia počas 30 minút. V liečbe sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity, maximálne 2 roky.

#### Úpravy dávky

Zvýšenie ani zníženie dávky retifanlimabu nie je indikované.

Odporúčané úpravy dávky na zvládnutie imunitne podmienených nežiaducich reakcií sú uvedené v tabuľke 1 (pozri tiež časti 4.4 a 4.8).

**Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávky**

Nežiaduca reakcia	Závažnosť <sup>a</sup>	Úprava dávky
Pneumonitída	2. stupeň	Liečba sa má prerušiť, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na stupne 0-1.
	3. alebo 4. stupeň	Liečba sa má natrvalo ukončiť.
Kolitída	2. alebo 3. stupeň	Liečba sa má prerušiť, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na stupne 0-1.
	rekurentný 3. stupeň alebo 4. stupeň	Liečba sa má natrvalo ukončiť.
Hepatitída bez nádorového postihnutia pečene  ALEBO  Zvýšená hladina celkového bilirubínu	3. stupeň s hladinou AST alebo ALT vyššou ako 3, nie však viac ako 8-násobok ULN ALEBO Hladina TB sa zvýši na viac ako 1,5 a maximálne na 3-násobok ULN	Liečba sa má prerušiť, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na stupne 0-1.  Ak sa stav neupraví do 12 týždňov od začatia liečby steroidmi alebo ak nie je možné znížiť dávku prednizónu na menej ako 10 mg/deň (alebo ekvivalentu) do 12. týždňov od začatia liečby steroidmi, liečba sa má natrvalo ukončiť.
	4. stupeň so zvýšením hladiny AST alebo ALT na viac ako 8-násobok ULN ALEBO Hladina TB vyššia ako 3-násobok ULN	Liečba sa má natrvalo ukončiť.
Hepatitída s nádorovým postihnutím pečene  ALEBO  Zvýšená hladina celkového bilirubínu	3. stupeň s hladinou AST alebo ALT vyššou ako 5 a maximálne 10-násobok ULN ALEBO Hladina TB vyššia ako 1,5 ale nie viac ako 3-násobok ULN	Liečba sa má prerušiť, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na stupne 0-1.  Ak sa stav neupraví do 12 týždňov od začatia liečby steroidmi alebo ak nie je možné znížiť dávku prednizónu na menej ako 10 mg/deň (alebo ekvivalentu) do 12. týždňov od začatia liečby steroidmi, liečba sa má natrvalo ukončiť.
	4. stupeň so zvýšením hladiny AST alebo ALT na viac ako 10-násobok ULN ALEBO Hladina TB vyššia ako 3-násobok ULN	Liečba sa má natrvalo ukončiť.
Endokrinopatie • Nadobličková nedostatočnosť • Hypotyreóza • Hypertyreóza • Diabetes mellitus 1. typu • Hyperglykémia	Nadobličková nedostatočnosť 2. stupňa	Liečba sa má prerušiť, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na stupne 0-1 alebo inak klinicky stabilný stav.
	Nadobličková nedostatočnosť 3. alebo 4. stupňa	Liečba sa má prerušiť, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na stupne 0-1.

Nežiaduca reakcia	Závažnosť <sup>a</sup>	Úprava dávky
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypofyzitída</li> </ul>		<p>Ak sa stav neupraví do 12 týždňov od začatia liečby steroidmi alebo ak nie je možné znížiť dávku prednizónu na menej ako 10 mg/deň (alebo ekvivalentu) do 12. týždňov od začatia liečby steroidmi, liečba sa má natrvalo ukončiť.</p>
	Hypotyreóza 3. alebo 4. stupňa	<p>Liečba sa má prerušiť, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na stupne 0-1 alebo inak klinicky stabilný stav.</p>
	Hypertyreóza 3. alebo 4. stupňa	<p>Liečba sa má prerušiť, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na stupne 0-1 alebo inak klinicky stabilný stav.</p>
	Diabetes mellitus 1. typu 3. alebo 4. stupňa (alebo hyperglykémia)	<p>Liečba sa má prerušiť, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na stupne 0-1 alebo inak klinicky stabilný stav.</p>
	Hypofyzitída 2. stupňa (asymptomatická)	<p>Liečba sa má prerušiť, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na stupne 0-1.</p> <p>Po dosiahnutí kontroly hormonálnou substitučnou liečbou sa môže liečba znovu začať.</p>
	Hypofyzitída 2. stupňa (symptomatická, napr. bolesti hlavy, poruchy videnia)	<p>Liečba sa má prerušiť, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na stupne 0-1.</p> <p>Po dosiahnutí kontroly hormonálnou substitučnou liečbou, ak je to indikované, a po ukončení postupného znižovania dávky steroidov sa môže liečba znovu začať.</p>
	Hypofyzitída 3. alebo 4. stupňa (symptomatická)	<p>Liečba sa má prerušiť, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na stupne 0-1.</p> <p>Ak sa stav neupraví do 12 týždňov od začatia liečby steroidmi alebo ak nie je možné znížiť dávku prednizónu na menej ako 10 mg/deň (alebo ekvivalentu) do 12. týždňov od začatia liečby steroidmi, liečba sa má natrvalo ukončiť.</p>

Nežiaduca reakcia	Závažnosť <sup>a</sup>	Úprava dávky
Nefritída s renálnou dysfunkciou	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi 2. stupňa	Liečba sa má prerušiť, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na stupne 0-1.
	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi 3. alebo 4. stupňa	Liečba sa má natrvalo ukončiť. <sup>b</sup>
Kožné reakcie	3. stupeň alebo podozrenie na SJS alebo podozrenie na TEN	Liečba sa má prerušiť, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na stupne 0-1.
	Pretrvávajúci 2. stupeň (≥ 2 týždne) 4. stupeň alebo potvrdená SJS alebo potvrdená TEN	Liečba sa má natrvalo ukončiť.
Myokarditída	Potvrdený 2, 3. alebo 4. stupeň	Liečba sa má natrvalo ukončiť.
Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie (vrátane myozitídy, encefalitídy, demyelinizujúcej neuropatie, Guillainov-Barrého syndrómu, sarkoidózy, autoimunitnej hemolytickej anémie, pankreatitídy, uveitídy, diabetickej ketoacidózy, artralgie)	3. stupeň	Liečba sa má prerušiť, až kým sa nežiaduca reakcia neupraví na stupne 0-1
	4. stupeň	Liečba sa má natrvalo ukončiť.
Pretrvávajúce imunitne podmienené nežiaduce reakcie 2. alebo 3. stupňa (okrem endokrinopatií)	2. alebo 3. stupeň (≥ 12 týždňov po poslednej dávke) rekurentný 3. alebo 4. stupeň rekurentná pneumonitída 2. stupňa	Liečba sa má natrvalo ukončiť.
Reakcie súvisiace s infúziou	1. stupeň	Infúzia sa má prerušiť alebo spomaliť.
	2. stupeň	Prvý výskyt: Infúzia sa má prerušiť a ak sa príznaky upraví do 1 hodiny, má sa znovu začať s 50 % pôvodnej rýchlosti. Následné výskyty aj po odporúčanej profylaxii: Liečba sa má natrvalo ukončiť.
	3. stupeň	Liečba sa má natrvalo ukončiť. Pri rýchlej odpovedi na symptomatickú liečbu a/alebo krátke prerušenie infúzie sa liečba retifanlimabom nemusí natrvalo ukončiť.
	4. stupeň	Liečba sa má natrvalo ukončiť.

AST = aspartátaminotransferáza; ALT = alanínaminotransferáza; ULN = horná hranica normálneho rozsahu (*Upper Limit of Normal*); TB = celkový bilirubín (*Total Bilirubin*); SJS = Stevensov-Johnsonov syndróm; TEN = toxická epidermálna nekrolýza.

<sup>a</sup> Toxicita je odstupňovaná podľa spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) v5 Národného inštitútu pre nádorové ochorenia (*National Cancer Institute, NCI*).

<sup>b</sup> Liečba sa má natrvalo ukončiť iba vtedy, ak sa retifanlimab priamo podieľa na renálnej toxicite.

### Karta pacienta

Všetci lekári, ktorí predpisujú ZYNYZ, sa majú oboznámiť s kartou pacienta a informovať pacientov, že v nej nájdu informácie, čo robiť v prípade, že sa u nich vyskytne akýkoľvek príznak imunitnej nežiaducej reakcie. Kartou pacienta dostane každý pacient liečený retifanlimabom.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

U pacientov vo veku 65 rokov alebo starších nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.1 a 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Nie je k dispozícii dostatočné množstvo údajov u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) a nie sú k dispozícii žiadne údaje u pacientov s ochorením obličiek v poslednom štádiu a preto nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Nie je k dispozícii dostatočné množstvo údajov u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a nie sú k dispozícii žiadne údaje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a preto nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Použitie retifanlimabu sa netýka detí a dospelých mladších ako 18 rokov s karcinómom z Merkelových buniek.

### Spôsob podávania

ZYNYZ je určený na intravenózne použitie. Musí sa zriediť a podať intravenóznou infúziou počas 30 minút.

ZYNYZ sa nesmie podať ako rýchla intravenózna injekcia ani ako bolusová injekcia.

ZYNYZ sa smie podávať len cez intravenóznou linku obsahujúcu sterilný, nepyrogénny, 0,2 mikrónový až 5 mikrónový zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) filter alebo sieťový 15 mikrónový zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) filter s nízkou väzbou proteínov, vyrobené z polyétersulfónu, polyvinylidénfluoridu alebo acetátu celulózy. Cez rovnakú infúznou linku sa nemajú súbežne podávať iné lieky.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

### Imunitne podmienené nežiaduce reakcie

U pacientov liečených retifanlimabom sa môžu vyskytnúť imunitne podmienené nežiaduce reakcie, ktoré môžu byť závažné alebo smrteľné. Imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa môžu vyskytnúť v ktoromkoľvek orgáne alebo tkanive a môžu naraz zasiahnuť viac ako jeden telesný systém. Aj keď sa imunitne podmienené nežiaduce reakcie zvyčajne vyskytujú počas liečby, príznaky sa môžu prejaviť aj po jej ukončení. Dôležité imunitne podmienené nežiaduce reakcie uvedené v tejto časti nezahŕňajú všetky možné imunitne podmienené nežiaduce reakcie.

Pre bezpečné používanie retifanlimabu je nevyhnutná skorá identifikácia a liečba imunitne podmienených nežiaducich reakcií. Pacienti majú byť sledovaní na príznaky a prejavy imunitne podmienených nežiaducich reakcií. Na začiatku liečby a pravidelne počas liečby sa majú vyhodnotiť krvné chemické parametre vrátane pečeňových testov a testov funkcie štítnej žľazy. Pri podozrení na imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa má zabezpečiť vhodné vyhodnotenie vrátane konzultácie odborníka, aby sa potvrdila etiológia alebo vylúčili iné príčiny.

Na základe závažnosti nežiaducej reakcie sa má liečba retifanlimabom prerušiť alebo natrvalo ukončiť a majú sa podať kortikosteroidy (1 až 2 mg/kg/deň prednizónu alebo ekvivalent) alebo iná vhodná liečba. Po úprave na  $\leq 1$ . stupeň sa má začať postupné znižovanie dávky kortikosteroidov a má sa v ňom pokračovať najmenej po dobu 1 mesiaca (pozri tabuľku 1).

### Imunitne podmienená pneumonitída

U pacientov dostávajúcich retifanlimab sa hlásila imunitne podmienená pneumonitída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky pneumonitídy. Podozrenie na pneumonitídu sa má potvrdiť rádiografickým zobrazovaním a majú sa vylúčiť iné príčiny. Pacienti majú byť manažovaní úpravami liečby retifanlimabom a kortikosteroidmi (pozri tabuľku 1).

### Imunitne podmienená kolitída

U pacientov dostávajúcich retifanlimab sa hlásila imunitne podmienená kolitída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky kolitídy a manažovaní úpravami liečby retifanlimabom, antidiaretikami a kortikosteroidmi (pozri tabuľku 1).

### Imunitne podmienená hepatitída

U pacientov dostávajúcich retifanlimab sa hlásila imunitne podmienená hepatitída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť pred liečbou a pravidelne počas liečby sledovaní na abnormálne výsledky pečeňových testov podľa indikácie na základe klinického hodnotenia a manažovaní úpravami liečby retifanlimabom a kortikosteroidmi (pozri tabuľku 1). Pre hepatitídu 1. stupňa sa má sledovanie zvýšiť na dvakrát týždenne, až kým sa pečeňové chemické parametre nevrátia na počiatočný stav.

### Imunitne podmienené endokrinopatie

U pacientov dostávajúcich retifanlimab sa hlásili imunitne podmienené endokrinopatie vrátane hypotyreózy, hypertyreózy, nadobličkovej nedostatočnosti, hypofyzitídy a diabetickej ketoacidózy (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť pred liečbou a pravidelne počas liečby sledovaní na abnormálne výsledky testov funkcie štítnej žľazy a hladiny kortizolu podľa indikácie na základe príznakov a/alebo klesajúcich hladín hormónu stimulujúceho štítnu žľazu.

### Hypotyreóza a hypertyreóza

U pacientov dostávajúcich retifanlimab sa hlásila imunitne podmienená hypotyreóza a hypertyreóza (vrátane tyreoiditídy). Imunitne podmienená hypotyreóza a hypertyreóza (vrátane tyreoiditídy) sa majú manažovať úpravami liečby retifanlimabom podľa odporúčaní v tabuľke 1.

### Hypofyzitída

U pacientov dostávajúcich retifanlimab sa pozorovala imunitne podmienená hypofyzitída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky hypofyzitídy a manažovaní úpravami liečby retifanlimabom, kortikosteroidmi a hormonálnou substitučnou liečbou, ako je klinicky indikované (pozri tabuľku 1).

### Nadobličková nedostatočnosť

U pacientov dostávajúcich retifanlimab sa hlásila imunitne podmienená nadobličková nedostatočnosť. Pacienti majú byť sledovaní na klinické prejavy a príznaky nadobličkovej nedostatočnosti a manažovaní kortikosteroidmi a hormonálnou substitučnou liečbou podľa klinickej indikácie (pozri tabuľku 1).

### Diabetes mellitus 1. typu

U pacientov liečených inhibítormi PD-1 sa pozoroval imunitne podmienený diabetes mellitus 1. typu (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní na hyperglykémiu a prejavy a príznaky diabetu podľa klinickej indikácie na základe klinického hodnotenia a manažovaní perorálne podávanými antihyperglykemikami alebo inzulínom a úpravami liečby retifanlimabom (pozri tabuľku 1).

### Imunitne podmienené nefritída

U pacientov dostávajúcich retifanlimab sa hlásila imunitne podmienená nefritída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní na zmeny funkcie obličiek a manažovaní úpravami liečby retifanlimabom a kortikosteroidmi (pozri časť 4.2).

### Imunitne podmienené kožné reakcie

U pacientov dostávajúcich retifanlimab sa hlásili imunitne podmienené kožné reakcie ako je toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.8). U pacientov liečených inhibítormi PD 1 sa hlásili udalosti Stevensovho-Johnsonovho syndrómu. Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky kožných reakcií. Imunitne podmienené kožné reakcie sa majú manažovať podľa odporúčaní v tabuľke 1.

Pri zvažovaní použitia retifanlimabu u pacienta, u ktorého sa v minulosti vyskytla závažná alebo život ohrozujúca kožná nežiaduca reakcia pri predchádzajúcej liečbe inými inhibítormi kontrolných bodov, treba postupovať opatrne.

### Iné imunitne podmienené nežiaduce reakcie

U pacientov liečených retifanlimabom v klinických štúdiách sa hlásili klinicky významné, imunitne podmienené nežiaduce reakcie vrátane: uveitídy, artritídy, demyelinizujúcej polyneuropatie (napr. Guillainov-Barrého syndróm), pankreatitídy a mykoarditídy (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky imunitne podmienených nežiaducich reakcií a manažovaní úpravami liečby retifanlimabom, ako je opísané v časti 4.2.

### Reakcie súvisiace s infúziou

Tak ako všetky terapeutické proteíny, aj retifanlimab môže spôsobiť reakcie súvisiace s infúziou, z ktorých niektoré môžu byť závažné. Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou. Na základe závažnosti reakcie a odpovede na liečbu sa má prerušiť liečba retifanlimabom, spomaliť infúzia alebo liečba natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2). U pacientov, ktorí mali v minulosti klinicky významné reakcie na infúzie terapeutických proteínov sa má zvážiť premedikácia antipyretikom a/alebo antihistaminikom (pozri časť 4.8).

### Nežiaduce reakcie súvisiace s transplantátom

#### Odmietnutie transplantátu solídneho orgánu

U pacientov liečených inhibítormi PD-1 sa po uvedení lieku na trh hlásilo odmietnutie transplantátu solídneho orgánu. Liečba retifanlimabom môže zvýšiť riziko odmietnutia u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu solídneho orgánu. U týchto pacientov sa má zvážiť prínos liečby retifanlimabom oproti riziku možného odmietnutia orgánu.

#### Komplikácie s alogénnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (Haematopoietic Stem Cell Transplant, HSCT)

U pacientov, ktorí podstúpili alogénnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) pred alebo počas liečby protilátkou blokujúcou PD-1/PD-L1 sa môžu vyskytnúť smrteľné alebo iné závažné komplikácie. Komplikácie súvisiace s transplantátom zahŕňajú hyperakútne ochorenie štetu proti hostiteľovi (*Graft-versus-Host Disease*, GvHD), akútne GvHD, chronické GvHD, venookluzívne



ochorenie pečene po kondicionovaní so zníženou intenzitou a febrilný syndróm vyžadujúci steroidy (bez identifikovanej príčiny infekcie). Tieto komplikácie sa môžu vyskytnúť napriek intervenčnej liečbe medzi blokadou PD-1/PD-L1 a alogénnou HSCT. Pacienti majú byť pozorne sledovaní na komplikácie súvisiace s transplantátom a môže sa vyžadovať rýchla intervencia. Má sa zvážiť prínos oproti rizikám liečby protilátkami blokujúcimi PD-1/PD-L1 pred alebo po alogénnej HSCT.

#### Pacienti vylúčení z klinického programu

Pacienti s nasledujúcim stavom boli vylúčení z klinického programu: počiatočné funkčné skóre podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG)  $\geq 2$ , symptomatické metastázy centrálného nervového systému, predchádzajúca imunoterapia alebo autoimunitné ochorenie vyžadujúce systémovú liečbu imunosupresívnymi látkami, iné malignity v anamnéze za posledné 3 roky, transplantácia orgánu alebo aktívna infekcia hepatitídy. Pacienti s nekontrolovanou infekciou HIV (počet CD4+ < 300 buniek/ $\mu$ l, detegovateľnou vírusovou záťažou alebo nedostávajúci vysokoúčinnú antiretrovírusovú liečbu) boli tiež vylúčení.

#### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

S retifanlimabom sa nevykonali žiadne formálne farmakokinetické liekové interakčné štúdie. Keďže retifanlimab sa eliminuje z obehu prostredníctvom katabolizmu, neočakávajú sa žiadne liekové interakcie.

Pred začatím liečby retifanlimabom sa treba vyhnúť použitiu systémových kortikosteroidov alebo imunosupresív, okrem fyziologických dávok systémových kortikosteroidov ( $\leq 10$  mg/deň prednizónu alebo ekvivalent), kvôli ich potenciálnemu vplyvu na farmakodynamickú aktivitu a účinnosť retifanlimabu. Systémové kortikosteroidy alebo iné imunosupresíva sa však môžu používať po začatí liečby retifanlimabom na liečbu imunitne podmienených nežiaducich reakcií (pozri časti 4.2 a 4.4).

Neočakáva sa, že retifanlimab bude mať vplyv na liekové interakcie zahŕňajúce transportéry liekov alebo enzýmy CYP, ani že nimi bude ovplyvnený.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby retifanlimabom a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke retifanlimabu.

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití retifanlimabu u gravidných žien. S retifanlimabom sa nevykonali žiadne reprodukčné štúdie na zvieratách. Štúdie na zvieratách preukázali, že inhibícia dráhy PD-1/PD-L1 môže viesť k zvýšenému riziku imunitne sprostredkovaného odmietnutia rozvíjajúceho sa plodu vedúceho k smrti plodu. Na základe mechanizmu účinku preto môže retifanlimab spôsobiť poškodenie plodu pri podávaní lieku gravidnej žene. Je známe, že ľudské IgG4 imunoglobulíny prechádzajú placentou, a preto má retifanlimab potenciál prechádzať z matky na vyvíjajúci sa plod. ZYNYZ sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich účinnú antikoncepciu (pozri časť 5.3).

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa retifanlimab vylučuje do ľudského mlieka. Nie je k dispozícii dostatočné množstvo informácií o vylučovaní retifanlimabu do mlieka u zvierat.

Pre ľudské IgG je známe, že sa počas prvých dní po pôrode vylučujú do materského mlieka, pričom koncentrácie sa krátko nato znižujú. Z toho dôvodu nemôže byť počas tohto krátkeho obdobia vylúčené riziko u dojčených novorodencov. Pre toto špecifické obdobie sa má po zvážení prínosu

dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu urobiť rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušit' liečbu retifanlimabom. Následne sa retifanlimab môže používať počas dojčenia, ak sa to klinicky vyžaduje.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o možných účinkoch retifanlimabu na fertilitu. Nevykonali sa žiadne reprodukčné štúdie na zvieratách na vyhodnotenie účinku retifanlimabu na fertilitu.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

ZYNYZ má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Kvôli možným nežiaducim reakciám, ako je únava (pozri časť 4.8), majú byť pacienti poučení, aby boli pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov opatrní, až kým si nebudú istí, že ich retifanlimab nepriaznivo neovplyvňuje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Zhrnutie profilu bezpečnosti

S retifanlimabom sa vyskytli imunitne podmienené nežiaduce reakcie. Väčšina týchto reakcií, vrátane závažných reakcií, sa vyriešila po začatí vhodnej medicínskej liečby alebo prerušení liečby retifanlimabom (pozri „Popis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie).

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú únava (35,4 %), vyrážka (18,8 %), hnačka (18,6 %), anémia (16,2 %), pruritus (15,9 %), artralgia (13,3 %), zápcha (13,3 %), nevoľnosť (13,3 %), pyrexia (13,1 %) a znížená chuť do jedla (12,6 %). Nežiaduce reakcie boli závažné u 11,7 % pacientov, pričom najzávažnejšie boli imunitne podmienené nežiaduce reakcie.

Liečba liekom ZYNYZ sa natrvalo ukončila kvôli výskytu nežiaducich reakcií u 8 % pacientov, pričom väčšina z nich boli imunitne podmienené udalosti.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť retifanlimabu sa hodnotila u 452 pacientov s pokročilými solídnymi malignitami, ktorí dostávali odporúčanú dávku 500 mg každé 4 týždne, vrátane 107 pacientov s metastatickým alebo rekurentným lokálne pokročilým MCC. Medián trvania liečby bol 5,4 mesiaca (rozsah 1 deň-27 mesiacov). Frekvencie zahrnuté nižšie sa zakladajú na všetkých hlásených nežiaducich liekových reakciách nezávisle od vyhodnotenia príčiny skúšajúcim.

Tieto reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej frekvencie výskytu.

**Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených retifanlimabom (N = 452)**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia všetkých stupňov</b>	<b>Frekvencia 3.-4. stupňa</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	<b>veľmi časté</b> anémia <sup>a</sup>	<b>časté</b> anémia <sup>a</sup>
Poruchy endokrinného systému	<b>časté</b> hypotyreóza hypertyreóza  <b>menej časté</b> nadobličková nedostatočnosť tyreoiditída <sup>b</sup> hypofyzitída diabetes mellitus 1. typu <sup>c</sup>	<b>menej časté</b> nadobličková nedostatočnosť hypofyzitída diabetes mellitus 1. typu <sup>c</sup>

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia všetkých stupňov</b>	<b>Frekvencia 3.-4. stupňa</b>
Poruchy metabolizmu a výživy	<b>veľmi časté</b> znížená chuť do jedla	<b>menej časté</b> znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	<b>časté</b> parestézia  <b>menej časté</b> polyneuropatia <sup>d</sup> radikulopatia paralýza hlasiviek	<b>menej časté</b> polyneuropatia <sup>d</sup> radikulopatia
Poruchy oka	<b>menej časté</b> uveitída <sup>e</sup> keratitída	<b>menej časté</b> uveitída <sup>e</sup>
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<b>menej časté</b> perikarditída myokarditída	<b>menej časté</b> myokarditída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<b>časté</b> pneumonitída <sup>f</sup>	<b>menej časté</b> pneumonitída <sup>f</sup>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<b>veľmi časté</b> hnačka nevoľnosť zápcha  <b>časté</b> kolitída <sup>g</sup>  <b>menej časté</b> pankreatitída	<b>menej časté</b> hnačka pankreatitída kolitída <sup>g</sup>
Poruchy pečene a žlčových ciest	<b>časté</b> hepatocelulárne poškodenie hepatitída <sup>h</sup>  <b>menej časté</b> hyperbilirubinémia cholangitída	<b>menej časté</b> hepatitída <sup>h</sup> hepatocelulárne poškodenie cholangitída hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<b>veľmi časté</b> vyrážka <sup>i</sup> pruritus	<b>časté</b> vyrážka <sup>i</sup>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<b>veľmi časté</b> artralgia  <b>menej časté</b> artritída <sup>j</sup> myozitída eozinofilná fasciitída polymyalgia rheumatica	<b>menej časté</b> artralgia artritída <sup>j</sup> myozitída eozinofilná fasciitída

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia všetkých stupňov</b>	<b>Frekvencia 3.-4. stupňa</b>
Poruchy obličiek a močových ciest	<b>časté</b> akútne poškodenie obličiek zlyhanie obličiek  <b>menej časté</b> tubulointerstiálna nefritída	<b>menej časté</b> akútne poškodenie obličiek tubulointerstiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<b>veľmi časté</b> únava <sup>k</sup> pyrexia	<b>časté</b> únava <sup>k</sup>  <b>menej časté</b> pyrexia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<b>časté</b> zvýšená hladina transamináz <sup>l</sup> zvýšená hladina kreatinínu v krvi zvýšená hladina amylázy zvýšená hladina lipázy zvýšená hladina bilirubínu v krvi zvýšená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi  <b>menej časté</b> znížená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi	<b>časté</b> zvýšená hladina transamináz <sup>l</sup>  <b>menej časté</b> zvýšená hladina bilirubínu v krvi zvýšená hladina lipázy zvýšená hladina kreatinínu v krvi zvýšená hladina amylázy
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	<b>časté</b> reakcia súvisiaca s infúziou <sup>m</sup>	<b>menej časté</b> reakcia súvisiaca s infúziou <sup>m</sup>

<sup>a</sup> Zahŕňa anémiu, anémiu spôsobenú nedostatkom železa, anémiu z dôvodu malígneho ochorenia a anémiu spôsobenú nedostatkom vitamínu B12

<sup>b</sup> Zahŕňa tyroiditu a autoimunitnú tyroiditu

<sup>c</sup> Zahŕňa diabetickú ketoacidózu

<sup>d</sup> Zahŕňa polyneuropatiu a demyelinizujúcu polyneuropatiu

<sup>e</sup> Zahŕňa uveitídu a iritídu

<sup>f</sup> Zahŕňa pneumonitídu, interstiálne ochorenie pľúc, organizujúcu sa pneumóniu a pľúcnu infiltráciu

<sup>g</sup> Zahŕňa kolitídu a imunitne podmienenú enterokolitídu

<sup>h</sup> Zahŕňa hepatitídu a autoimunitnú hepatitídu

<sup>i</sup> Zahŕňa vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, erytematóznu vyrážku, pruritickú vyrážku, dermatitídu, psoriázu, makulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku, lichenoidnú keratózu, pustulárnu vyrážku, bulóznou dermatitídu, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, toxickú epidermálnu nekrolýzu a toxickú kožnú erupciu

<sup>j</sup> Zahŕňa artritídu a polyartritídu

<sup>k</sup> Zahŕňa asténiu a únavu

<sup>l</sup> Zahŕňa zvýšené hladiny transamináz, zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy a zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy

<sup>m</sup> Zahŕňa precitlivosť a reakcie súvisiace s infúziou

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Vybrané nežiaduce reakcie opísané nižšie sa zakladajú na štúdiách bezpečnosti retifanlimabu v združenej populácii na hodnotenie bezpečnosti pozostávajúce zo 452 pacientov s pokročilými solídnymi malignitami, vrátane pacientov s metastatickým alebo rekurentným lokálne pokročilým MCC. Usmernenia pre manažment týchto nežiaducich reakcií sú opísané v časti 4.2.

#### Imunitne podmienené nežiaduce reakcie (pozri časť 4.4)

##### *Imunitne podmienená pneumonitída*

Imunitne podmienená pneumonitída sa vyskytla u 3,1 % pacientov dostávajúcich retifanlimab, vrátane 1,3 % pacientov s 2. stupňom, 0,9 % pacientov s 3. stupňom a 0,2 % pacientov s 5. stupňom. Medián

času nástupu pneumonitídy bol 100 dní (rozsah 43-673 dní). Pneumonitída viedla k ukončeniu liečby retifanlimabom u 0,2 % pacientov. 71,4 % pacientov s pneumonitídou dostávalo systémové kortikosteroidy. Pneumonitída sa vyriešila u 78,6 % pacientov, s mediánom času do vyriešenia 37 dní (rozsah 9-104 dní).

#### *Imunitne podmienená kolitída*

Imunitne podmienená kolitída sa vyskytla u 2,7 % pacientov dostávajúcich retifanlimab, vrátane 1,1 % pacientov s 2. stupňom, 0,4 % pacientov s 3. stupňom a 0,2 % pacientov so 4. stupňom. Medián času nástupu kolitídy bol 165,5 dní (rozsah 11-749 dní). Kolitída viedla k ukončeniu liečby retifanlimabom u 0,9 % pacientov. 75 % pacientov s kolitídou dostávalo systémové kortikosteroidy a 8,3 % dostávalo iné imunosupresíva (infiximab). Kolitída sa vyriešila u 66,7 % pacientov, s mediánom času do vyriešenia 83,5 dní (rozsah 15-675 dní).

#### *Imunitne podmienené nefritída*

Imunitne podmienená nefritída sa vyskytla u 2 % pacientov dostávajúcich retifanlimab, vrátane 0,4 % pacientov s 2. stupňom, 1,1 % pacientov s 3. stupňom a 0,4 % pacientov so 4. stupňom. Medián času nástupu nefritídy bol 176 dní (rozsah 15-515 dní). Nefritída viedla k ukončeniu liečby retifanlimabom u 1,1 % pacientov. 66,7 % pacientov s nefritídou dostávalo systémové kortikosteroidy. Nefritída sa vyriešila u 44,4 % pacientov, s mediánom času do vyriešenia 22,5 dní (rozsah 9-136 dní).

#### *Imunitne podmienené endokrinopatie*

Hypotyreóza sa vyskytla u 10,2 % pacientov dostávajúcich retifanlimab, vrátane 4,9 % pacientov s 2. stupňom. Medián času nástupu hypotyreózy bol 88 dní (rozsah 1-505 dní). Žiadna z udalostí nevedla k ukončeniu liečby retifanlimabom. Hypotyreóza sa vyriešila u 32,6 % pacientov, s mediánom času do vyriešenia 56 dní (rozsah 2-224 dní).

Hypertyreóza sa vyskytla u 5,8 % pacientov dostávajúcich retifanlimab, vrátane 2,7 % pacientov s 2. stupňom. Medián času nástupu hypertyreózy bol 55,5 dní (rozsah 8-575 dní). Žiadna z udalostí nevedla k ukončeniu liečby retifanlimabom. Hypertyreóza sa vyriešila u 61,5 % pacientov, s mediánom času do vyriešenia 74 dní (rozsah 15-295 dní).

Hypofyzitída sa vyskytla u 0,7 % pacientov dostávajúcich retifanlimab, vrátane 0,4 % pacientov s 2. stupňom a 0,2 % pacientov s 3. stupňom. Medián času nástupu hypofyzitídy bol 308 dní (rozsah 266-377 dní). Hypofyzitída viedla k ukončeniu liečby retifanlimabom u 0,2 % pacientov. Hypofyzitída sa vyriešila u 33,3 % pacientov, s časom do vyriešenia 6 dní.

Nadobličková nedostatočnosť sa vyskytla u 0,9 % pacientov dostávajúcich retifanlimab, vrátane 0,4 % pacientov s 2. stupňom a 0,4 % pacientov s 3. stupňom. Medián času nástupu nadobličkovej nedostatočnosti bol 220,5 dní (rozsah 146-275 dní). Žiadna z udalostí nevedla k ukončeniu liečby retifanlimabom. Nadobličková nedostatočnosť sa vyriešila u 25 % pacientov, s časom do vyriešenia 12 dní.

Diabetes mellitus 1. typu prejavujúci sa ako diabetická ketoacidóza (3. stupeň) sa vyskytol u 0,2 % pacientov dostávajúcich retifanlimab. Čas do nástupu diabetickej ketoacidózy bol 284 dní. Udalosť nevedla k ukončeniu liečby retifanlimabom a vyriešila sa s časom do vyriešenia 6 dní.

#### *Imunitne podmienená hepatitída*

Imunitne podmienená hepatitída sa vyskytla u 3,5 % pacientov dostávajúcich retifanlimab, vrátane 0,9 % pacientov s 2. stupňom, 2,4 % pacientov s 3. stupňom a 0,2 % pacientov so 4. stupňom. Medián času nástupu hepatitídy bol 70,5 dní (rozsah 8-580 dní). Hepatitída viedla k ukončeniu liečby retifanlimabom u 1,5 % pacientov. 81,3 % pacientov s hepatitídou dostávalo systémové kortikosteroidy a 6,3 % pacientov dostávalo iné imunosupresívum (mykofenolát mofetil). Hepatitída vyriešila u 56,3 % pacientov, s mediánom času do vyriešenia 22 dní (rozsah 6-104 dní).

### *Imunitne podmienené kožné reakcie*

Imunitne podmienené kožné reakcie sa vyskytli u 9,5 % pacientov dostávajúcich retifanlimab, vrátane 8 % pacientov s 2. stupňom, 1,1 % pacientov s 3. stupňom a 0,2 % pacientov so 4. stupňom. Medián času nástupu kožných reakcií bol 86 dní (rozsah 2-589 dní). Kožné reakcie viedli k ukončeniu liečby retifanlimabom u 0,7 % pacientov. 32,6 % pacientov s kožnými reakciami dostávalo systémové kortikosteroidy. Kožné reakcie sa vyriešili u 72,1 % pacientov, s mediánom času do vyriešenia 37 dní (rozsah 3-470 dní).

### *Reakcie súvisiace s infúziou*

Reakcie súvisiace s infúziou sa vyskytli u 6,2 % pacientov, vrátane 0,4 % pacientov s 2. stupňom a 0,4 % pacientov s 3. stupňom. Reakcie súvisiace s infúziou viedli k ukončeniu liečby retifanlimabom u 0,4 % pacientov.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

V prípade predávkovania musia byť pacienti starostlivo sledovaní na prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a má sa im podať vhodná symptomatická liečba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory PD-1/PD-L1 (proteín programovanej bunkovej smrti 1/ligand proteínu programovanej bunkovej smrti 1). ATC kód: L01FF10

#### Mechanizmus účinku

Retifanlimab je monoklonálna imunoglobulínová G4 (IgG4) protilátka, ktorá sa viaže na receptor programovanej bunkovej smrti 1 (PD-1) a blokuje jeho interakciu s ligandmi PD-L1 a PD-L2. Zapojenie PD-1 s ligandmi PD-L1 a PD-L2, ktoré sú exprimované antigén prezentujúcimi bunkami a môžu byť exprimované nádorovými bunkami a/alebo inými bunkami v nádorovom mikroprostredí, vedie k inhibícii T-bunkových funkcií ako je proliferácia, sekrécii cytokínov a cytotoxickej aktivity. Retifanlimab sa viaže na receptor PD-1, blokuje interakciu s ligandmi PD-L1 a PD-L2 a posilňuje T-bunkovú aktivitu.

#### Farmakodynamické účinky

#### Imunogenita

Menej často sa detegovali protilátky proti lieku (*Anti-Drug Antibodies*, ADA). Nepozoroval sa žiadny vplyv ADA na farmakokinetické vlastnosti, účinnosť ani bezpečnosť.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť retifanlimabu sa skúmala v štúdií PODIUM-201, otvorenej multiregionálnej štúdií s jednou skupinou, do ktorej boli zaradení pacienti s metastatickým alebo rekurentným lokálne pokročilým MCC, ktorí ešte nepodstúpili predchádzajúcu systémovú liečbu ich pokročilého ochorenia. Pacienti s aktívnym autominunitným ochorením alebo ochorením, ktoré vyžaduje imunosupresiu, závažnou poruchou funkcie pečene alebo závažnou poruchou funkcie obličiek, klinicky významným ochorením srdca, transplantáciou orgánu v anamnéze alebo s funkčným skóre podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (ECOG)  $\geq 2$  neboli vhodní. HIV-pozitívni pacienti s nedetegovateľnou vírusovou záťažou a počtom CD4+  $\geq 300$  buniek/mikroliter, ktorí dostávali antiretrovírusovú liečbu, boli vhodní.

Pacienti dostávali retifanlimab 500 mg každé 4 týždne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity, po dobu maximálne 2 rokov. Hodnotenie účinnosti sa vykonávalo každých 8 týždňov počas prvého roku liečby a potom každých 12 týždňov. Hlavný meraný výsledok, účinnosť potvrdenej miery objektívnej odpovede a trvanie odpovede, boli hodnotené nezávislým centrálnym kontrolným výborom podľa kritérií hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) v1.1. Všetky trvajúce odpovede sa sledovali minimálne 12 mesiacov.

Účinnosť sa hodnotila u celkovo 101 pacientov. Medián veku zaradených pacientov bol 71,1 rokov (rozsah 38-90 rokov) s 39 (39 %) vo veku 75 rokov alebo starších, 67,3 % pacientov boli muži, všetci okrem jedného pacienta boli belosi a funkčný stav podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny bol 0 (73,3 %) alebo 1 (26,7 %). U 37 % pacientov sa hlásila predchádzajúca rádioterapia a 68,3 % podstúpilo predchádzajúci chirurgický zákrok. 90 % pacientov malo metastatické ochorenie. Jeden pacient bol HIV-pozitívny. Väčšina testovaných nádorových vzoriek (72,3 %) bola pozitívna na polyomavírus Merkelových buniek (*Merkel cell polyoma virus*, MCPyV).

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 3. Medián trvania liečby bol 10,3 mesiaca (rozsah 1 deň-24,8 mesiaca).

**Tabuľka 3: Výsledky účinnosti štúdie POD1UM-201 u pacientov s metastatickým alebo rekurentným lokálne pokročilým MCC**

Koncový ukazovateľ	ZYNYZ (N = 101)
<b>Miera objektívnej odpovede</b>	
Miera objektívnej odpovede (95 % IS)	53,5 % (43,3; 63,5)
Úplná odpoveď	16,8 %
Čiastočná odpoveď	36,6 %
<b>Trvanie odpovede</b>	
Medián v mesiacoch (95 % IS)	25,3 (14,2; NE)
Minimum, maximum (mesiace)	1,1; 38,7+

IS = Interval spoľahlivosti, NE = nevyhodnotiteľné (*Not Estimable*), + označuje trvajúcu odpoveď.  
Medián času sledovania: 17,6 mesiaca (rozsah 1,1-38,7 mesiaca).

#### Účinnosť a stav PD-L1/MCPyV

Klinická aktivita sa pozorovala nezávisle od stavu PD-L1 alebo MCPyV. Tabuľka 4 zhrňa miery objektívnej odpovede podľa nádorovej expresie PD-L1 a stavu MCPyV u pacientov s MCC bez predchádzajúcej chemoterapie s výsledkami centrálného biomarkera v štúdiu POD1UM-201.

**Table 4: Miery objektívnej odpovede podľa nádorovej expresie PD-L1 a stavu MCPyV**

	ZYNYZ Miery objektívnej odpovede (95 % IS) N = 101
<b>Expresia PD-L1<sup>a</sup> ≥ 1 % v čase ukončenia zberu údajov</b>	
Pozitívna (n = 83)	57,8 % (46,5; 68,6)
Negatívna alebo chýbajúca (n = 18)	33,3 % (13,3; 59,0)
<b>Stav MCPyV</b>	
Pozitívny (n = 73)	52,1 % (40; 63,9)
Negatívny, nejednoznačný alebo chýbajúci (n = 28)	57,1 % (37,2; 75,5)

MCPyV = polyomavírus Merkelových buniek.

<sup>a</sup> Expresia PD-L1 sa stanovila testom IHC za pomoci interpretácie kombinovaného pozitívneho skóre (KPS).

### Staršie osoby

Zo 101 pacientov liečených retifanlimabom v populácii na hodnotenie účinnosti bolo 76,2 % (77/101) vo veku 65 rokov a starších a 38,6 % (39/101) bolo vo veku 75 rokov a starších. Miery objektívnej odpovede v týchto vekových skupinách boli 55,8 % (95 % IS: 44,1; 67,2) a 48,7 % (95 % IS: 32,4; 65,2), v uvedenom poradí.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ZYNYZ vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu MCC. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti retifanlimabu boli charakterizované pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy s údajmi o koncentrácii zozbieranými od 634 pacientov s rôznymi nádormi, ktorí dostávali dávky retifanlimabu 1, 3, 10 mg/kg každé 2 týždne, 375 mg každé 3 týždne alebo 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg a 750 mg každé 4 týždne. V skúmanom rozsahu dávok bola hodnota AUC priamo úmerná dávke. Geometrické priemerné hodnoty (CV%)  $C_{max}$  a AUC v rovnovážnom stave pre odporúčanú dávku 500 mg každé 4 týždne boli 193 mg/l (24,1 %) a 2 190 deň\*mg/l (32,4 %).

### Distribúcia

Geometrická priemerná hodnota (CV%) distribučného objemu v rovnovážnom stave je 6,1 l (20,2 %).

### Biotransformácia

Metabolická dráha retifanlimabu nebola charakterizovaná. Predpokladá sa, že retifanlimab je katabolizovaný prostredníctvom procesov odbúravania proteínov.

### Eliminácia

V populačných farmakokinetických analýzach sa určil odhad geometrického priemerného (CV%) klírensu 0,314 l/deň (36 %), bez zohľadnenia časovo premenlivej časti klírensu, s polčasom 14,6 dňa po prvej dávke (31,5 %) a 18,7 dňa (28,7 %) v rovnovážnom stave.

### Osobitné skupiny pacientov

Pre nasledujúce faktory sa neočakávajú klinicky významné účinky na farmakokinetické vlastnosti retifanlimabu: vek (rozsah: 18 až 94 rokov), telesná hmotnosť (35 až 133 kg), pohlavie, rasa alebo nádorová záťaž.

### Porucha funkcie obličiek

Vplyv poruchy funkcie obličiek na klírens retifanlimabu sa hodnotil v populačných farmakokinetických analýzach u pacientov s miernou ( $n = 277$ ) alebo stredne ťažkou ( $n = 142$ ) poruchou funkcie obličiek (eGFR 89 až 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>;  $n = 419$ ) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>;  $n = 200$ ). Nezistili sa žiadne klinicky významné rozdiely v klírense retifanlimabu. Je k dispozícii iba obmedzené množstvo údajov u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $n = 4$ , najnižšia hodnota eGFR 26,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Retifanlimab sa neskúmal u pacientov s ochorením obličiek v poslednom štádiu.

### Porucha funkcie pečene

Vplyv poruchy funkcie pečene na klírens retifanlimabu sa hodnotil v populačných farmakokinetických analýzach u pacientov s miernou ( $n = 78$ ; TB > ULN až 1,5 ULN alebo AST > ULN) poruchou funkcie pečene v porovnaní s pacientmi s normálnou ( $n = 555$ ; TB a AST  $\leq$  ULN) funkciou pečene. Nezistili sa žiadne klinicky významné rozdiely v klírense retifanlimabu. Je k dispozícii iba obmedzené množstvo údajov u pacientov so stredne ťažkou ( $n = 1$ ; TB 1,5 až 3,0-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) poruchou funkcie pečene. Retifanlimab sa neskúmal u pacientov s ťažkou (TB 3,0 až 10-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) poruchou funkcie pečene.



### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na opiciach trvajúcich až 13 týždňov pri expozíciách dostatočne presahujúcich klinickú expozíciu pri odporúčanej dávke 500 mg retifanlimabu každé 4 týždne sa nepozorovali žiadne nálezy toxikologického významu.

Nevykonal sa žiadne štúdie na hodnotenie karcinogénneho alebo genotoxického potenciálu retifanlimabu.

S retifanlimabom sa nevykonali žiadne štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity na zvieratách. Jednou z centrálnych funkcií dráhy PD-1/PD-L1 je uchovať graviditu udržiavaním imunitnej tolerancie matky voči plodu. V myšiacich modeloch gravidity sa preukázalo, že blokovanie signalizácie PD-L1 narušuje toleranciu voči plodu a vedie k nárastu straty plodu. Potenciálne riziká podávania retifanlimabu počas gravidity preto zahŕňajú zvýšené miery potratov alebo narodenia mŕtvych plodov. Podľa hlásení v literatúre sa u mláďat týchto zvierat, nevyskytli žiadne malformácie súvisiace s blokovaním signalizácie PD-1/PD-L1, avšak u myši s vyradením („*knockout*“) PD-1 a PD-L1 sa vyskytli imunitne sprostredkované poruchy. Na základe mechanizmu účinku môže expozícia plodu retifanlimabu zvýšiť riziko rozvoja imunitne sprostredkovaných porúch alebo narušiť normálnu imunitnú odpoveď.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Trihydrát octanu sodného (na úpravu pH) (E262)  
Kyselina octová, ľadová (E260)  
Sacharóza  
Polysorbát 80 (E433)  
Voda na injekcie

### 6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi ani rozpúšťadlami okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Cez rovnakú infúznú linku sa nemajú súbežne podávať iné lieky.

### 6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka  
2 roky

#### Po zriadení

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa preukázala na 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a 8 hodín pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, časy skladovania pre použitie a podmienky pred použitím sú zodpovednosťou používateľa a zvyčajne nie sú dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo pri kontrolovaných a aseptických podmienkach.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka typu I s chlórbutylovou gumovou zátkou potiahnutou materiálom FluroTec, hliníkovým tesnením a plastovým odklápacím viečkom, obsahujúca 20 ml koncentráту.

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

### Príprava a podávanie

- Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú pevné častice a nie sú sfarbené. Retifanlimab je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až slabožltý roztok bez viditeľných častíc. Ak je roztok zakalený, sfarbený alebo ak sú v ňom viditeľné častice, injekčnú liekovku zlikvidujte.
- Injekčnou liekovkou netraste.
- Odoberte 20 ml (500 mg) koncentráту retifanlimabu z injekčnej liekovky a preneste ho do intravenózneho infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok glukózy 50 mg/ml (5 %) na prípravu zriedeného roztoku s konečnou koncentráciou 1,4 mg/ml až 10 mg/ml. Použite infúzne vaky vyrobené z polyvinylchloridu (PVC) a di-2-etylhexylftalátu (DEHP), polyolefinového kopolyméru, polyolefinu s polyamidom alebo etylénvinylacetátu.
- Zriedený roztok pomiešajte jemným prevrátením vaku. Infúznym vakom netraste.
- Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený roztok použiť okamžite po príprave. Ak sa nepoužije okamžite, chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná:
  - na 8 hodín pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) (vrátane času podávania infúzie).  
ALEBO
  - na 24 hodín pri uchovávaní v chladničke (2 °C až 8 °C). Pri uchovávaní v chladničke nechajte zriedený roztok pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu. Zriedený roztok sa musí podať do 4 hodín (vrátane času podávania infúzie) po vybratí z chladničky. Neuchovávajte v mrazničke.
- Zriedený roztok zlikvidujte, ak je sfarbený alebo obsahuje cudzie pevné častice okrem stopových množstiev priehľadných až bielych častíc.
- Roztok retifanlimabu podávajte intravenóznou infúziou počas 30 minút použitím sterilného, nepyrogénneho, 0,2 mikrónového až 5 mikrónového zabudovaného (*in-line*) alebo prídavného (*add-on*) filtra alebo sieťového 15 mikrónového zabudovaného (*in-line*) alebo prídavného (*add-on*) filtra s nízkou väzbou proteínov, vyrobených z polyétersulfónu, polyvinylidénfluoridu alebo acetátu celulózy.
- Cez rovnakú infúznú linku nepodávajte súbežne iné lieky.

### Likvidácia

- Retifanlimab je určený na jednorazové použitie, všetky nepoužité zvyšky v injekčnej liekovke zlikvidujte.
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Holandsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/24/1800/001

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

MacroGenics  
9704 Medical Center Drive  
Rockville, MD 20850  
USA

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku ZYNYZ na trh sa musí v každom členskom štáte držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodnúť s príslušným národným úradom na obsahu a forme vzdelávacieho programu vrátane komunikačných médií, spôsobu distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu.

Účelom vzdelávacieho programu je minimalizácia rizika výskytu imunitne podmienených nežiaducich reakcií a optimalizácia rovnováhy medzi rizikom a prínosom lieku ZYNYZ. Cieľom tohto nástroja je zabezpečiť, aby boli informácie o liečbe pacienta liekom ZYNYZ a jej dôležitých rizikách výskytu imunitne podmienených nežiaducich reakcií vždy u pacienta a podľa potreby prístupné relevantným zdravotníckym pracovníkom. Informácie na karte pacienta sú zamerané na prejavy a príznaky imunitne podmienených nežiaducich reakcií a najlepší postup, aký má vykonať pacient a relevantný zdravotnícky pracovník.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, kde je ZYNYZ uvedený na trh, všetci zdravotnícki pracovníci, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať ZYNYZ, mali prístup k nasledujúcim vzdelávacím materiálom/aby im bol tento materiál poskytnutý:

- písomná informácia pre používateľa,
- karta pacienta.

**Karta pacienta** má obsahovať nasledujúce kľúčové odkazy:

- upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí v ktorejkoľvek fáze liečia pacienta, vrátane urgentných stavov, že pacient používa ZYNYZ,
- informáciu, že liečba liekom ZYNYZ môže zvýšiť riziko výskytu imunitne podmienených nežiaducich reakcií.
- prejavy a príznaky bezpečnostných rizík a kedy vyhľadať pomoc zdravotníckeho pracovníka,
- kontaktné údaje lekára, ktorý predpísal ZYNYZ.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

ZYNYZ 500 mg koncentrát na infúzny roztok  
retifanlimab

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna injekčná liekovka s 20 ml koncentrátu obsahuje 500 mg retifanlimabu (25 mg/ml).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: E262, E260, sacharóza, E433, voda na injekcie  
Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Koncentrát na infúzny roztok  
500 mg/20 ml  
1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Intravenózne použitie po zriedení,  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Len na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke.  
Neuchovávajte v mrazničke.  
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/24/1800/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

ZYNYZ 500 mg sterilný koncentrát  
retifanlimab  
i.v. použitie po zriedení

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

500 mg/20 ml

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### ZYNYZ 500 mg koncentrát na infúzny roztok retifanlimab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

#### **Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá kartu pacienta. Zaistite, aby ste túto kartu mali pri sebe počas obdobia, kedy podstupujete liečbu liekom ZYNYZ.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je ZYNYZ a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete ZYNYZ
3. Ako sa podáva ZYNYZ
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ZYNYZ
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je ZYNYZ a na čo sa používa**

ZYNYZ obsahuje liečivo retifanlimab, monoklonálnu protilátku (bielkovinu, ktorá rozpozná a viaže sa na špecifickú cieľovú látku v tele). ZYNYZ pomáha vášmu imunitnému systému bojovať s rakovinou.

ZYNYZ sa používa u dospelých na liečbu **karcinómu z Merkelových buniek**, zriedkavého typu **rakoviny kože**. Podáva sa, keď sa rakovina rozšírila alebo sa znovu vrátila a nie je možné ju liečiť chirurgickým zákrokom ani ožarovaním.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete ZYNYZ**

##### **Nesmiete dostať ZYNYZ, ak**

- ste alergický na retifanlimab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

##### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako dostanete ZYNYZ, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak máte:

- ochorenie, pri ktorom imunitný systém tela napáda vlastné bunky,
- transplantát solídneho orgánu alebo transplantát kostnej drene (kmeňové bunky), v ktorom sa použili kmeňové bunky darcu,
- problémy s pľúcami alebo dýchaním,
- problémy s pečeňou alebo obličkami,
- cukrovku.

**Okamžite povedzte svojmu lekárovi**, ak sa u vás počas liečby vyskytnú niektoré z nasledujúcich príznakov alebo ak sa tieto príznaky zhoršia:

- **zápal pľúc** (pneumonitída) ako sú ťažkosti s dýchaním, bolesť na hrudníku alebo nový alebo zhoršujúci sa kašeľ.
- **zápal čriev** (kolitída) ako je častý výskyt hnačky, často s krvou a alebo hlienom, viac pohybov čriev ako zvyčajne, krvavá, čierna alebo dechtová stolica a silná bolesť alebo citlivosť brucha.
- **zápal pečene**. Príznaky zahŕňajú pretrvávajúcu nevoľnosť alebo vracanie, stratu chuti do jedla, bolesť na pravej strane žalúdka, zožltnutie očí a/alebo kože, ospalosť, tmavý moč, krvácanie alebo podliatiny vytvárajúce sa častejšie, ako je zvyčajné.
- **problémy s hormonálnymi žľazami** (vrátane hypofýzy, štítnej žľazy a nadobličiek), ktoré môžu ovplyvniť to, ako tieto žľazy fungujú. Príznaky zahŕňajú rýchly tlkot srdca, závrat, odpadávanie, extrémnu únavu, nepretržité alebo neobvyklé bolesti hlavy, zmenu telesnej hmotnosti, vypadávanie vlasov, pocit chladu alebo zápchu.
- **cukrovka 1. typu alebo diabetická ketoacidóza**. Príznaky cukrovky zahŕňajú väčší pocit hladu alebo smädu, ako je zvyčajné, časté močenie, stratu telesnej hmotnosti, pocit únavy alebo choroby. Príznaky diabetической ketoacidózy zahŕňajú ťažkosti s jasným myslením, ospalosť, bolesť žalúdka, rýchle a hlboké dýchanie, sladký alebo ovocný zápach dychu, sladká alebo kovová chuť v ústach alebo odlišný zápach moču alebo potu.
- **zápal obličiek**. Príznaky zahŕňajú znížený objem moču, spenený moč, vylučovanie krvi alebo stôp po krvi v moči, ktorý môže meniť farbu, opuchnuté členky alebo strata chuti do jedla.
- **problémy s kožou**, ktoré môžu viesť k závažnej kožnej reakcii ako je toxická epidermálna nekrolýza a Stevensov-Johnsonov syndróm. Príznaky zahŕňajú vyrážku, pľuzgiere na koži alebo vredy v ústach alebo sliznici nosa, hrdla alebo v oblasti genitálií.
- **zápal iných častí tela ako sú oči** (zmeny zraku), kĺby, svaly, nervy, pankreas (príznaky zahŕňajú bolesť brucha, nevoľnosť alebo vracanie) alebo srdcového svalu.
- **reakcie súvisiace s infúziou** ako je zimnica, tras, stuhnutosť, horúčka, svrbenie, vyrážka, sčervenanie alebo opuch tváre, dýchavičnosť alebo sipot, pocit závratu alebo omdlievanie.

Ak sa u vás počas liečby vyskytnú vyššie uvedené príznaky, nepokúšajte sa ich sami liečiť inými liekmi. Váš lekár:

- vám môže dať iné lieky na prevenciu komplikácií a zníženie výskytu príznakov,
- vás môže sledovať,
- vám nemusí podať ďalšiu dávku lieku ZYNYZ,
- môže ukončiť liečbu alebo
- spomaliť alebo zastaviť infúziu v závislosti od závažnosti reakcie, ak sa u vás vyskytnú reakcie súvisiace s infúziou, keď dostávate ZYNYZ.

Vyššie uvedené príznaky sú **niekedy oneskorené** a môžu sa vyskytnúť týždne alebo mesiace po vašej poslednej dávke.

**Komplikácie odmietnutia transplantátu solídneho orgánu** vrátane ochorenie štepu proti hostiteľovi u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu kostnej drene (kmeňové bunky), v ktorej sa použili kmeňové bunky darcu, môžu viesť k smrti. Môžu sa vyskytnúť, keď podstupujete transplantáciu buď pred alebo po liečbe liekom ZYNYZ. Váš lekár vás bude na tieto komplikácie sledovať.

### **Deti a dospelí**

ZYNYZ sa nemá podávať deťom a dospelým mladším ako 18 rokov, pretože nebol skúmaný v tejto skupine pacientov.

### **Iné lieky a liek ZYNYZ**

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. To sa týka najmä liekov potláčajúcich váš imunitný systém ako sú kortikosteroidy, ktoré môžu narušiť účinok lieku ZYNYZ. Po začatí liečby liekom ZYNYZ vám môže váš lekár predpísať kortikosteroidy na zníženie vedľajších účinkov, ktoré sa u vás môžu počas liečby vyskytnúť. Neovplyvní to účinok lieku.

### **Antikoncepcia**

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a minimálne 4 mesiace po poslednej dávke lieku ZYNYZ.

### **Tehotenstvo**

**Nesmiete dostať ZYNYZ ak ste tehotná**, pokiaľ to váš lekár osobitne neodporučí. ZYNYZ môže mať škodlivé účinky na vaše nenarodené dieťa alebo spôsobiť jeho smrť. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete dostať tento liek.

### **Dojčenie**

Nie je známe, či ZYNYZ prechádza do materského mlieka. Riziko u dojčených novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Ak dojčíte, poraďte sa so svojim lekárom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

ZYNYZ môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pociťujete únavu, neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje, kým sa nebudete cítiť lepšie.

### **ZYNYZ obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Predtým, ako vám podajú ZYNYZ, sa však liek zmieša s roztokom, ktorý môže obsahovať sodík. Porad'te sa so svojim lekárom, ak ste na diéte s nízkym obsahom soli.

## **3. Ako sa podáva ZYNYZ**

ZYNYZ vám bude podaný v nemocnici alebo na klinike pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou rakoviny.

Odporúčaná dávka lieku ZYNYZ je 500 mg každé 4 týždne.

Váš lekár vám podá ZYNYZ ako infúziu do žily (intravenózna infúzia), ktorá bude trvať približne 30 minút.

Váš lekár rozhodne, koľko liečob potrebujete.

### **Ak vynecháte termín na podanie lieku ZYNYZ**

Je veľmi dôležité, aby ste nevynechali žiadnu dávku tohto lieku. Ihneď sa obráťte na vášho lekára alebo nemocnicu, aby ste si dohodli náhradný termín.

### **Ak prestanete dostávať ZYNYZ**

Ukončenie liečby môže zastaviť účinok lieku. Neukončujte liečbu liekom ZYNYZ bez toho, aby to odsúhlasil váš lekár.

### **Karta pacienta**

Dôležité informácie z tejto písomnej informácie nájdete na karte pacienta, ktorú vám dal váš lekár. Je dôležité, aby ste mali túto kartu pacienta vždy pri sebe a ukázali ju vášmu partnerovi alebo ošetrovateľovi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky o vašej liečbe, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

ZYNYZ môže mať závažné vedľajšie účinky, ktoré môžu niekedy ohrozovať život a spôsobiť smrť. Tieto vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, alebo dokonca po ukončení liečby. Môže sa u vás vyskytnúť viac než jeden vedľajší účinok naraz (pre príznaky pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).

**Okamžite sa obráťte na svojho lekára**, ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z nasledujúcich **závažných vedľajších účinkov**:

**Časté** (môžu postihnúť najviac 1 osobu z 10):

- zápal pľúc (*pneumonitída*),
- zápal čriev (*kolitída*),
- zápal pečene (*hepatitída*),
- poškodenie buniek pečene (*hepatocelulárne poškodenie*),
- náhle poškodenie obličiek (*akútne zlyhanie obličiek*),
- zlyhanie obličiek,
- reakcie súvisiace s infúziou, ktoré môžu spôsobiť príznaky ako je zimnica, tras alebo horúčka, svrbenie alebo vyrážka, sčervenanie alebo opuch tváre, dýchavičnosť alebo sipot, pocit závratu alebo nevoľnosť.

**Menej časté** (môžu postihnúť najviac 1 osobu zo 100):

- zápal hypofýzy nachádzajúcej sa v spodnej časti mozgu (*hypofyzitída*),
- kyselina v krvi vytváraná cukrovkou (*diabetická ketoacidóza*),
- poškodenie nervov spôsobujúce necitlivosť a slabosť (*polyneuropatia*),
- zaseknutý nerv spôsobený poškodením nervového(-ých) koreňa(-ov) v chrbtici (*radikulopatia*),
- poškodenie nervov hlasiviek, ktoré sa používajú na dýchanie, prehĺtanie a hovorenie (*paralýza hlasiviek*),
- zápal očí (*uveitída*),
- zápal rohovky alebo priehľadného tkaniva v prednej časti oka (*keratitída*),
- zápal srdcového obalu často spôsobujúci ostrú bolesť na hrudníku (*perikarditída*),
- zápal srdcového svalu (*myokarditída*),
- zápal pankreasu (*pankreatitída*).

**Ďalšie vedľajšie účinky** sa môžu vyskytnúť s nasledovnými frekvenciami:

**Veľmi časté** (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10):

- zníženie počtu červených krviniek (anémia),
- znížená chuť do jedla,
- hnačka,
- nevoľnosť,
- zápcha,
- vyrážka,
- svrbenie kože (*pruritus*),
- bolesť kĺbov (*artralgia*),
- únava,
- horúčka (*pyrexia*).

**Časté** (môžu postihnúť najviac 1 osobu z 10):

- nedostatočná aktivita štítnej žľazy (*hypotyreóza*),
- nadmerná aktivita štítnej žľazy (*hypertyreóza*),
- abnormálne vnemy ako je mravčenie alebo necitlivosť rúk a chodidiel (*parestézia*),
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi vrátane alanínaminotransferázy, aspartátaminotransferázy,
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi,



- zvýšená hladina kreatinínu v krvi,
- zvýšené hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu,
- zvýšená hladina amylázy, enzýmu, ktorý rozkladá škrob,
- zvýšená hladina lipázy, enzýmu, ktorý rozkladá tuky.

**Menej časté** (môžu postihnúť najviac 1 osobu zo 100):

- znížená sekrécia hormónov produkovaných nadobličkami (*nadobličková nedostatočnosť*),
- zápal štítnej žľazy (*tyroidída*),
- zápal žlčovodov (*cholangitída*),
- zvýšené hladiny bilirubínu spôsobujúce zožltnutie očí a kože (*hyperbilirubinémia*),
- zápal kĺbov (*artritída*),
- zápal svalov (*myozitída*),
- zápal tkaniva medzi svalmi a kožou, ktorý môže spôsobiť opuchnutie kože (*eozinofilná fasciitída*),
- zápal svalov spôsobujúci bolesť a stuhnutosť (*polymyalgia rheumatica*),
- znížené hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu.

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať ZYNYZ

ZYNYZ vám bude podávaný v nemocnici alebo na klinike a za jeho uchovávanie sú zodpovední zdravotnícki pracovníci.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a označení injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po príprave sa môže infúzia uchovávať maximálne 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 8 hodín pri teplote 20 °C až 25 °C, od času prípravy do konca infúzie.

Neuchovávajte nepoužitý liek na neskoršie použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo ZYNYZ obsahuje

- Liečivo je retifanlimab.  
Jeden ml koncentráta na infúzny roztok obsahuje 25 mg retifanlimabu.  
Jedna injekčná liekovka s 20 ml koncentráta obsahuje 500 mg retifanlimabu.
- Ďalšie zložky sú trihydrát octanu sodného (E262), kyselina octová (Ľadová) (E260), sacharóza, polysorbát 80 (E433), voda na injekcie. Pozri časť 2 „ZYNYZ obsahuje sodík“.

### Ako vyzerá ZYNYZ a obsah balenia

ZYNYZ je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až slabožltý koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Je dostupný v balení obsahujúcom 1 sklenenú injekčnú liekovku s 20 ml koncentrátom.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

---

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

#### Príprava a podávanie

- Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú pevné častice a nie sú sfarbené. Retifanlimab je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až slabožltý roztok bez viditeľných častíc. Ak je roztok zakalený, sfarbený alebo ak sú v ňom viditeľné častice, injekčnú liekovku zlikvidujte.
- Injekčnou liekovkou netraste.
- Odoberte 20 ml (500 mg) koncentráta retifanlimabu z injekčnej liekovky a preneste ho do intravenózneho infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok glukózy 50 mg/ml (5 %) na prípravu zriedeného roztoku s konečnou koncentráciou 1,4 mg/ml až 10 mg/ml. Použite infúzne vaky vyrobené z polyvinylchloridu (PVC) a di-2-etylhexylftalátom (DEHP), polyolefinového kopolyméru, polyolefinu s polyamidom alebo etylévinylacetátom.
- Zriedený roztok pomiešajte jemným prevrátením vaku. Infúznym vakom netraste.
- Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený roztok použiť okamžite po príprave. Ak sa nepoužije okamžite, chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná:
  - na 8 hodín pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) (vrátane času podávania infúzie).  
ALEBO
  - na 24 hodín pri uchovávaní v chladničke (2 °C až 8 °C). Pri uchovávaní v chladničke nechajte zriedený roztok pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu. Zriedený roztok sa musí podať do 4 hodín (vrátane času podávania infúzie) po vybratí z chladničky. Neuchovávajte v mrazničke.
- Zriedený roztok zlikvidujte, ak je sfarbený alebo obsahuje cudzie pevné častice okrem stopových množstiev priehľadných až bielych častíc.
- Roztok retifanlimabu podávajte intravenóznou infúziou počas 30 minút použitím sterilného, nepyrogéneho, 0,2 mikrónového až 5 mikrónového zabudovaného (*in-line*) alebo prídavného (*add-on*) filtra alebo sieťového 15 mikrónového zabudovaného (*in-line*) alebo prídavného (*add-on*) filtra s nízkou väzbou proteínov, vyrobených z polyétersulfónu, polyvinylidénfluoridu alebo acetátu celulózy.
- Cez rovnakú infúznou linku nepodávajte súbežne iné lieky.

#### Likvidácia

- Retifanlimab je určený na jednorazové použitie, všetky nepoužitú zvyšky v injekčnej liekovke zlikvidujte.
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.