

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYNYZ 500 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino da 20 mL di concentrato contiene 500 mg di retifanlimab.

Ogni mL di concentrato contiene 25 mg di retifanlimab.

Retifanlimab è un anticorpo monoclonale umanizzato immunoglobulina G4 (IgG4), diretto contro la proteina 1 della morte cellulare programmata (*Programmed cell death-1 - PD-1*), prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in coltura di sospensione di cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese hamster ovary - CHO*).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido, con pH 5,1 e osmolalità compresa tra 275 e 355 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ZYNYZ è indicato in monoterapia per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule di Merkel (*Merkel cell carcinoma - MCC*) metastatico o recidivato localmente avanzato non resecabile né candidabile a radioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da un medico esperto nel trattamento del cancro.

Posologia

La dose raccomandata è 500 mg di retifanlimab ogni 4 settimane, somministrati mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti. Il trattamento deve proseguire fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile, per un periodo massimo di 2 anni.

Modifiche della dose

Non sono indicati aumenti o riduzioni della dose di retifanlimab.

Le modifiche della dose raccomandate per la gestione di reazioni avverse immuno-correlate sono riportate nella Tabella 1 (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8).

Tabella 1: Modifiche della dose raccomandate

Reazione avversa	Severità^a	Modifica della dose
Polmonite	Grado 2	Sospendere fino a quando le reazioni avverse non regrediscono ai Gradi 0-1.
	Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente.
Colite	Grado 2 o 3	Sospendere fino a quando le reazioni avverse non regrediscono ai Gradi 0-1.
	Recidiva di Grado 3 o Grado 4	Interrompere definitivamente.
Epatite senza interessamento tumorale del fegato OPPURE Bilirubina totale aumentata	Grado 3 con valori AST o ALT > 3x ma ≤ 8x ULN OPPURE Aumento di TB > 1,5x e fino a 3x ULN	Sospendere fino a quando le reazioni avverse non regrediscono ai Gradi 0-1. Interrompere definitivamente in assenza di risoluzione entro 12 settimane dall'inizio della terapia steroidea oppure in caso di impossibilità di ridurre il dosaggio di prednisone a meno di 10 mg/die (o equivalenti) entro 12 settimane dall'inizio della terapia steroidea.
	Grado 4 con aumenti di AST o ALT > 8x ULN OPPURE TB > 3x ULN	Interrompere definitivamente.
Epatite con interessamento tumorale del fegato OPPURE Bilirubina totale aumentata	Grado 3 con valori AST o ALT > 5x e fino a 10x ULN OPPURE TB > 1,5x ma ≤ 3x ULN	Sospendere fino a quando le reazioni avverse non regrediscono ai Gradi 0-1. Interrompere definitivamente in assenza di risoluzione entro 12 settimane dall'inizio della terapia steroidea oppure in caso di impossibilità di ridurre il dosaggio di prednisone a meno di 10 mg/die (o equivalenti) entro 12 settimane dall'inizio della terapia steroidea.
	Grado 4 con aumento di AST o ALT > 10x ULN OPPURE TB > 3x ULN	Interrompere definitivamente.
Endocrinopatie <ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza surrenalica • Ipotiroidismo • Ipertiroidismo • Diabete mellito di tipo 1 • Iperglicemia • Ipofisite 	Insufficienza surrenalica di Grado 2	Sospendere fino a quando le reazioni avverse non regrediscono ai Gradi 0-1 o sono altrimenti clinicamente stabili.
	Insufficienza surrenalica di Grado 3 o 4	Sospendere fino a quando le reazioni avverse non regrediscono ai Gradi 0-1. Interrompere definitivamente in assenza di risoluzione entro

Reazione avversa	Severità^a	Modifica della dose
		12 settimane dall'inizio della terapia steroidea oppure in caso di impossibilità di ridurre il dosaggio di prednisone a meno di 10 mg/die (o equivalenti) entro 12 settimane dall'inizio della terapia steroidea.
	Ipotiroidismo di Grado 3 o 4	Sospendere fino a quando le reazioni avverse non regrediscono ai Gradi 0-1 o sono altrimenti clinicamente stabili.
	Ipertiroidismo di Grado 3 o 4	Sospendere fino a quando le reazioni avverse non regrediscono ai Gradi 0-1 o sono altrimenti clinicamente stabili.
	Diabete mellito di tipo 1 (o iperglicemia) di Grado 3 o 4	Sospendere fino a quando le reazioni avverse non regrediscono ai Gradi 0-1 o sono altrimenti clinicamente stabili.
	Iopofisite di Grado 2 (asintomatica)	Sospendere fino a quando le reazioni avverse non regrediscono ai Gradi 0-1. Si può riprendere il trattamento in caso di controllo ottenuto con terapia ormonale sostitutiva.
	Iopofisite di Grado 2 (sintomatica, ad es. cefalee, disturbi della vista)	Sospendere fino a quando le reazioni avverse non regrediscono ai Gradi 0-1. Si può riprendere il trattamento in caso di controllo ottenuto con terapia ormonale sostitutiva, se indicata e una volta completata la riduzione graduale degli steroidi.
	Iopofisite di Grado 3 o 4 (sintomatica)	Sospendere fino a quando le reazioni avverse non regrediscono ai Gradi 0-1. Interrompere definitivamente in assenza di risoluzione entro 12 settimane dall'inizio della terapia steroidea oppure in caso di impossibilità di ridurre il dosaggio di prednisone a meno di 10 mg/die (o equivalenti) entro 12 settimane dall'inizio della terapia steroidea.

Reazione avversa	Severità^a	Modifica della dose
Nefrite con disfunzione renale	Creatinina ematica aumentata di Grado 2	Sospendere fino a quando le reazioni avverse non regrediscono ai Gradi 0-1.
	Creatinina ematica aumentata di Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente. ^b
Reazioni cutanee	Grado 3 o SJS sospetta oppure TEN sospetta	Sospendere fino a quando le reazioni avverse non regrediscono ai Gradi 0-1.
	Persistenti di Grado 2 (\geq 2 settimane)	
	Grado 4, o SJS confermata oppure TEN confermata	Interrompere definitivamente.
Miocardite	Confermata di Grado 2, 3 o 4	Interrompere definitivamente.
Altre reazioni avverse immuno-correlate (incluse miosite, encefalite, neuropatia demielinizzante, sindrome di Guillain-Barré, sarcoidosi, anemia emolitica autoimmune, pancreatite, uveite, chetoacidosi diabetica, artralgia)	Grado 3	Sospendere fino a quando le reazioni avverse non regrediscono ai Gradi 0-1.
	Grado 4	Interrompere definitivamente.
Reazioni avverse immuno-correlate persistenti di Grado 2 o 3 (ad esclusione delle endocrinopatie)	Grado 2 o 3 (\geq 12 settimane dopo l'ultima dose)	
	Recidive di Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente.
	Polmonite recidivante di Grado 2	
Reazioni correlate all'infusione	Grado 1	Interrompere o rallentare la velocità di infusione.
	Grado 2	Prima manifestazione: interrompere l'infusione e riprenderla al 50% della velocità originaria se i sintomi si risolvono entro 1 ora. Manifestazioni successive: interrompere definitivamente dopo la profilassi raccomandata.
	Grado 3	Interrompere definitivamente. In caso di risposta rapida al trattamento dei sintomi e/o alla breve interruzione dell'infusione, non è necessario interrompere retifanlimab definitivamente.
	Grado 4	Interrompere definitivamente.

AST = aspartato aminotransferasi; ALT = alanina aminotransferasi; ULN = limite superiore di normalità; TB = bilirubina totale; SJS = sindrome di Stevens-Johnson; TEN = necrolisi epidermica tossica.

^a I gradi di tossicità seguono i Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI), versione 5.

^b Interrompere definitivamente solo in caso di coinvolgimento diretto di retifanlimab nella tossicità renale.

Scheda del paziente

Tutti i medici prescrittori di ZYNYZ devono essere a conoscenza della scheda del paziente e informare i pazienti al riguardo, spiegando loro cosa fare nel caso in cui dovessero manifestare sintomi di reazioni avverse immuno-correlate. La scheda del paziente sarà consegnata a tutti i pazienti trattati con retifanlimab.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Non ci sono dati sufficienti per i pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) e non esistono dati disponibili per i pazienti con malattia renale allo stadio terminale e, pertanto, non possono essere fatte raccomandazioni posologiche (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve. Non ci sono dati sufficienti per i pazienti con compromissione epatica moderata e non esistono dati disponibili per i pazienti con compromissione epatica severa; pertanto, non possono essere fatte raccomandazioni posologiche (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste un uso specifico di retifanlimab nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età con carcinoma a cellule di Merkel.

Modo di somministrazione

ZYNYZ è per uso endovenoso. Deve essere diluito e somministrato per infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti.

ZYNYZ non deve essere somministrato mediante iniezione rapida endovenosa o in bolo.

ZYNYZ può essere somministrato esclusivamente attraverso una linea endovenosa dotata di filtro in linea o filtro aggiuntivo sterile, apirogeno, a bassa affinità proteica, in acetato di cellulosa, fluoruro di polivinilidene o polietersulfone da 0,2 a 5 micron oppure a maglia da 15 micron. Non devono essere somministrati in concomitanza altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni avverse immuno-correlate

Nei pazienti trattati con retifanlimab possono verificarsi reazioni avverse immuno-correlate che potrebbero essere severe o fatali. Le reazioni avverse immuno-correlate possono verificarsi in qualsiasi organo o tessuto e potrebbero interessare più di un sistema/distretto corporeo contemporaneamente. Le reazioni avverse immuno-correlate si verificano di solito durante il trattamento, ma i sintomi possono manifestarsi anche dopo l'interruzione del trattamento. L'elenco di reazioni avverse immuno-correlate importanti riportato in questo paragrafo non include tutte le possibili reazioni immuno-correlate.

Un'identificazione e una gestione precoci delle reazioni avverse immuno-correlate sono essenziali per garantire l'uso sicuro di retifanlimab. I pazienti devono essere monitorati per eventuali sintomi e segni di reazioni avverse immuno-correlate. All'inizio del trattamento e a intervalli regolari durante il trattamento devono essere valutati i risultati degli esami ematochimici, inclusi i test di funzionalità epatica e i test di funzionalità tiroidea. In caso di sospette reazioni avverse immuno-correlate è necessario assicurare una valutazione adeguata, che preveda dei consulti specialistici, per confermare l'eziologia o escludere altre cause.

In base al grado di severità della reazione avversa, il trattamento con retifanlimab deve essere sospeso o interrotto definitivamente ed è necessario somministrare corticosteroidi (da 1 a 2 mg/kg/die di prednisone o equivalenti) o altra terapia appropriata. In caso di miglioramento al Grado ≤ 1 deve essere avviata una riduzione graduale dei corticosteroidi per la durata di almeno 1 mese (vedere Tabella 1).

Polmonite immuno-correlata

Nei pazienti che hanno ricevuto retifanlimab sono stati segnalati casi di polmonite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per eventuali segni e sintomi di polmonite. Il sospetto di polmonite deve essere confermato da immagini radiografiche e devono essere escluse altre cause. La gestione dei pazienti deve prevedere modifiche al trattamento con retifanlimab e la somministrazione di corticosteroidi (vedere Tabella 1).

Colite immuno-correlata

Nei pazienti che hanno ricevuto retifanlimab sono stati segnalati casi di colite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per eventuali segni e sintomi di colite e la loro gestione deve prevedere modifiche al trattamento con retifanlimab e la somministrazione di agenti anti-diarroici e corticosteroidi (vedere Tabella 1).

Epatite immuno-correlata

Nei pazienti che hanno ricevuto retifanlimab sono stati segnalati casi di epatite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per eventuali anomalie nei test di funzionalità epatica prima del trattamento e a intervalli regolari durante il trattamento, come indicato in base alla valutazione clinica, e la loro gestione deve prevedere modifiche del trattamento con retifanlimab e la somministrazione di corticosteroidi (vedere Tabella 1). In caso di epatite di Grado 1, la frequenza di monitoraggio tramite gli esami ematochimici di funzionalità epatica deve essere aumentata a due volte a settimana, fino a quando i valori di questi esami non tornano ai livelli basali.

Endocrinopatie immuno-correlate

Nei pazienti in terapia con retifanlimab sono state segnalate endocrinopatie immuno-correlate, tra cui ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica, ipofisite e chetoacidosi diabetica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per eventuali anomalie nei test di funzionalità tiroidea prima del trattamento e a intervalli regolari durante il trattamento e per i livelli di cortisolo, come indicato in base ai sintomi e/o alla riduzione dell'ormone tireostimolante.

Ipotiroidismo e ipertiroidismo

Nei pazienti in terapia con retifanlimab sono stati segnalati casi di ipotiroidismo e ipertiroidismo immuno-correlati (inclusa tiroidite). La gestione dei casi di ipotiroidismo e ipertiroidismo immuno-correlati (inclusa tiroidite) deve prevedere modifiche al trattamento con retifanlimab, secondo le raccomandazioni riportate nella Tabella 1.

Ipofisite

Nei pazienti che hanno ricevuto retifanlimab sono stati segnalati casi di ipofisite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per eventuali segni e sintomi di ipofisite e la loro gestione deve prevedere modifiche al trattamento con retifanlimab e la somministrazione di corticosteroidi e terapia ormonale sostitutiva, secondo le indicazioni cliniche (vedere Tabella 1).

Insufficienza surrenalica

Nei pazienti che hanno ricevuto retifanlimab sono stati segnalati casi di insufficienza surrenalica immuno-correlata. I pazienti devono essere monitorati per eventuali segni e sintomi clinici di insufficienza surrenalica e la loro gestione deve prevedere la somministrazione di corticosteroidi e terapia ormonale sostitutiva, secondo le indicazioni cliniche (vedere Tabella 1).

Diabete mellito di tipo 1

Nei pazienti trattati con inibitori di PD-1 sono stati osservati casi di diabete mellito di tipo 1 immuno-correlato (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per eventuale iperglicemia e segni e sintomi di diabete, come indicato in base alla valutazione clinica, e la loro gestione deve prevedere la somministrazione di ipoglicemizzanti orali o insulina e modifiche del trattamento con retifanlimab (vedere Tabella 1).

Nefrite immuno-correlata

Nei pazienti che hanno ricevuto retifanlimab sono stati segnalati casi di nefrite immuno-correlata (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per eventuali alterazioni della funzionalità renale e la loro gestione deve prevedere modifiche al trattamento con retifanlimab e la somministrazione di corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee immuno-correlate

Nei pazienti che hanno ricevuto retifanlimab sono state segnalate reazioni cutanee immuno-correlate, come necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti trattati con inibitori di PD-1 sono stati segnalati casi di sindrome di Stevens-Johnson. I pazienti devono essere monitorati per eventuali segni e sintomi di reazioni cutanee. La gestione delle reazioni cutanee immuno-correlate deve avvenire secondo le raccomandazioni riportate nella Tabella 1.

Prestare attenzione quando si prende in considerazione l'uso di retifanlimab in un paziente che abbia manifestato in passato una reazione cutanea avversa di grado severo o potenzialmente letale in caso di precedente trattamento con altri inibitori dei checkpoint immunitari.

Altre reazioni avverse immuno-correlate

Nei pazienti trattati con retifanlimab in studi clinici sono state segnalate reazioni avverse immuno-correlate clinicamente significative come: uveite, artrite, miosite, polineuropatia demielinizzante (ad es. sindrome di Guillain-Barré), pancreatite e miocardite (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per eventuali segni e sintomi di reazioni avverse immuno-correlate e la loro gestione deve prevedere modifiche al trattamento con retifanlimab, come riportato nel paragrafo 4.2.

Reazioni correlate all'infusione

Come per tutte le proteine terapeutiche, retifanlimab può provocare reazioni correlate all'infusione, alcune delle quali potrebbero essere severe. I pazienti devono essere monitorati per eventuali segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione. Il trattamento con retifanlimab deve essere interrotto o la velocità di infusione deve essere ridotta, oppure il trattamento deve essere interrotto definitivamente in base al grado di severità della reazione e alla risposta al trattamento (vedere paragrafo 4.2). Per i pazienti che in precedenza hanno manifestato reazioni clinicamente significative a infusioni di proteine terapeutiche deve essere presa in considerazione la possibilità di una premedicazione con un antipiretico e/o un antistaminico (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni avverse correlate a trapianto

Rigetto di organo solido trapiantato

Sono stati segnalati casi di rigetto di organo solido trapiantato in ambito post-marketing tra pazienti trattati con inibitori di PD-1. Il trattamento con retifanlimab può aumentare il rischio di rigetto tra i pazienti trapiantati di organo solido. In questi pazienti deve essere preso in considerazione il beneficio del trattamento con retifanlimab a fronte del rischio di un possibile rigetto d'organo.

Complicazioni dopo trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSCT)

Si possono verificare complicazioni fatali e altre complicazioni gravi nei pazienti che ricevono un trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (*Haematopoietic Stem Cell Transplantation - HSCT*) prima o dopo il trattamento con un anticorpo che blocca PD-1/PD-L1. Le complicazioni correlate al trapianto includono forme iperacute di malattia da trapianto contro l'ospite (*Graft-versus-Host Disease - GvHD*), GvHD acuta, GvHD cronica, malattia veno-occlusiva epatica dopo condizionamento a intensità ridotta e sindrome febbilis che richiede la somministrazione di corticosteroidi (senza identificazione di una causa infettiva). Queste complicazioni possono manifestarsi nonostante la somministrazione di una terapia nel periodo che intercorre tra il blocco di PD-1/PD-L1 e l'HSCT allogenico. I pazienti devono essere messi sotto stretta osservazione per eventuali segni di complicazioni correlate al trapianto e potrebbe essere necessario un intervento immediato. Valutare i benefici di una terapia con un anticorpo che blocca PD-1/PD-L1 a fronte dei rischi prima o dopo un HSCT allogenico.

Pazienti esclusi dal programma clinico

Sono stati esclusi dal programma clinico i pazienti che presentavano le seguenti condizioni: punteggio funzionale secondo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 al basale; metastasi sintomatiche del sistema nervoso centrale; pregressa immunoterapia o malattia autoimmune con ricorso a terapia sistemica con agenti immunosoppressori; storia di altre forme tumorali negli ultimi 3 anni; trapianto d'organo; o infezione epatica in atto. Sono stati esclusi anche i pazienti con infezione da HIV non controllata (conta CD4+ < 300 cellule/ μ L, carica virale rilevabile o che non ricevono una terapia antiretrovirale altamente attiva).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di un 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione farmacocinetica con retifanlimab. Dal momento che retifanlimab viene eliminato dal circolo per via catabolica, non si prevedono interazioni farmaco-farmaco di tipo metabolico.

Prima di iniziare la terapia con retifanlimab deve essere evitato l'uso di corticosteroidi o immunosoppressori per via sistemica, ad eccezione di dosi fisiologiche di corticosteroidi sistemici (≤ 10 mg/die di prednisone o equivalenti), a causa delle potenziali interferenze con l'attività farmacodinamica e l'efficacia di retifanlimab. Tuttavia, i corticosteroidi o altri immunosoppressori per via sistemica possono essere impiegati dopo l'inizio della terapia con retifanlimab per il trattamento di reazioni avverse immuno-correlate (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Retifanlimab non dovrebbe subire o indurre interazioni farmaco-farmaco che coinvolgono trasportatori di farmaci o enzimi CYP.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Misure contraccettive

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con retifanlimab e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di retifanlimab.

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di retifanlimab in donne in gravidanza. Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione animale con retifanlimab. Gli studi sugli animali hanno dimostrato che l'inibizione della via PD-1/PD-L1 può comportare un aumento del rischio di rigetto immuno-mediato del feto in via di sviluppo, con conseguente morte fetale. Pertanto, in base al suo meccanismo d'azione, retifanlimab può provocare danni al feto se somministrato a una donna in gravidanza. È noto che le immunoglobuline IgG4 umane attraversano la placenta; pertanto retifanlimab potrebbe potenzialmente essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo. ZYNYZ non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se retifanlimab sia escreto nel latte materno. Le informazioni relative all'escrezione di retifanlimab nel latte di animali sono insufficienti.

È noto che le immunoglobuline umane sono escrete nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita; le concentrazioni si riducono significativamente subito dopo; di conseguenza, durante questo breve periodo non è possibile escludere un rischio per il lattante. Durante questo specifico periodo deve essere presa la decisione se interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con retifanlimab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. Successivamente, retifanlimab potrebbe essere usato durante l'allattamento, se clinicamente necessario.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sugli eventuali effetti di retifanlimab sulla fertilità. Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione animale per valutare l'effetto di retifanlimab sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ZYNYZ altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A causa di potenziali reazioni avverse come stanchezza (vedere paragrafo 4.8), i pazienti devono essere avvisati di prestare attenzione durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari fino a quando non siano sicuri dell'assenza di effetti avversi dovuti a retifanlimab.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Con retifanlimab si sono verificate reazioni avverse immuno-correlate. La maggior parte di queste reazioni, incluse quelle di grado severo, si è risolta dopo l'avvio di una terapia medica adeguata o la sospensione di retifanlimab (vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate" più avanti).

Le reazioni avverse più comuni sono: stanchezza (35,4%), eruzione cutanea (18,8%), diarrea (18,6%), anemia (16,2%), prurito (15,9%), artralgia (13,3%), stipsi (13,3%), nausea (13,3%), piressia (13,1%) e appetito ridotto (12,6%). Le reazioni avverse sono state gravi nell'11,7% dei pazienti; la maggior parte delle reazioni avverse gravi sono state reazioni avverse immuno-correlate.

La somministrazione di ZYNYZ è stata interrotta definitivamente a causa di reazioni avverse nell'8% dei pazienti; la gran parte di queste reazioni erano eventi immuno-correlati.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di retifanlimab è stata valutata in 452 pazienti con tumori solidi avanzati che hanno ricevuto la dose raccomandata di 500 mg ogni 4 settimane, inclusi 107 pazienti con MCC metastatico o recidivato localmente avanzato. La durata media del trattamento è stata di 5,4 mesi (intervallo: 1 giorno-27 mesi). Le frequenze indicate di seguito si basano su tutte le reazioni avverse al farmaco segnalate, indipendentemente dalla valutazione di causalità effettuata dallo sperimentatore.

Tali reazioni vengono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite nel modo seguente: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di incidenza.

Tabella 2: Reazioni avverse nei pazienti trattati con retifanlimab (N = 452)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenze di ogni grado	Frequenze di Grado 3-4
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune Anemia ^a	Comune Anemia ^a
Patologie endocrine	Comune Ipotiroidismo Ipertiroidismo Non comune Insufficienza surrenalica Tiroidite ^b Ipofisite Diabete mellito di tipo 1 ^c	Non comune Insufficienza surrenalica Ipofisite Diabete mellito di tipo 1 ^c
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune Appetito ridotto	Non comune Appetito ridotto
Patologie del sistema nervoso	Comune Parestesia Non comune Polineuropatia ^d Radicolopatia Paralisi delle corde vocali	Non comune Polineuropatia ^d Radicolopatia
Patologie dell'occhio	Non comune Uveite ^e Cheratite	Non comune Uveite ^e
Patologie cardiache	Non comune Pericardite Miocardite	Non comune Miocardite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune Polmonite ^f	Non comune Polmonite ^f

Classificazione per sistemi e organi	Frequenze di ogni grado	Frequenze di Grado 3-4
Patologie gastrointestinali	<p>Molto comune Diarrea Nausea Stipsi</p> <p>Comune Colite^g</p> <p>Non comune Pancreatite</p>	<p>Non comune Diarrea Pancreatite Colite^g</p>
Patologie epatobiliari	<p>Comune Traumatismo epatocellulare Epatite^h</p> <p>Non comune Iperbilirubinemia Colangite</p>	<p>Non comune Epatite^h Traumatismo epatocellulare Colangite Iperbilirubinemia</p>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<p>Molto comune Eruzione cutaneaⁱ Prurito</p>	<p>Comune Eruzione cutaneaⁱ</p>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<p>Molto comune Artralgia</p> <p>Non comune Artrite^j Miosite Fascite eosinofila Polimialgia reumatica</p>	<p>Non comune Artralgia Artrite^j Miosite Fascite eosinofila</p>
Patologie renali e urinarie	<p>Comune Danno renale acuto Insufficienza renale</p> <p>Non comune Nefrite tubulo-interstiziale</p>	<p>Non comune Danno renale acuto Nefrite tubulo-interstiziale</p>
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	<p>Molto comune Stanchezza^k Piressia</p>	<p>Comune Stanchezza^k</p> <p>Non comune Piressia</p>
Esami diagnostici	<p>Comune Transaminasi aumentate^l Creatinina ematica aumentata Amilasi aumentata Lipasi aumentata Bilirubina ematica aumentata Ormone tireostimolante ematico aumentato</p> <p>Non comune Ormone tireostimolante ematico diminuito</p>	<p>Comune Transaminasi aumentate^l</p> <p>Non comune Bilirubina ematica aumentata Lipasi aumentata Creatinina ematica aumentata Amilasi aumentata</p>
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	<p>Comune Reazioni correlate all'infusione^m</p>	<p>Non comune Reazioni correlate all'infusione^m</p>

^a Include anemia, anemia sideropenica, anemia da malattia maligna e anemia da carenza di vitamina B₁₂

^b Include tiroidite e tiroidite autoimmune

^c Include chetoacidosi diabetica

^d Include polineuropatia e polineuropatia demielinizzante

^e Include uveite e irite

^f Include polmonite, malattia polmonare interstiziale, polmonite organizzativa e infiltrazione polmonare

^g Include colite ed enterocolite immuno-mediata

^h Include epatite ed epatite autoimmune

ⁱ Include eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare, esantema eritematoso, eruzione cutanea pruriginosa, dermatite, psoriasi, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea papulare, cheratosi lichenoide, esantema pustoloso, dermatite bollosa, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, necrolisi epidermica tossica ed eruzione cutanea tossica

^j Include arrite e poliartrite

^k Include astenia e stanchezza

^l Include transaminasi aumentate, alanina aminotransferasi aumentata e aspartato aminotransferasi aumentata

^m Include ipersensibilità al farmaco e reazione correlata all'infusione

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le reazioni avverse selezionate descritte di seguito sono basate sulla sicurezza di retifanlimab in una popolazione di sicurezza aggregata di 452 pazienti con tumori solidi avanzati, inclusi pazienti con MCC metastatico o ricidivato localmente avanzato. Le linee guida per la gestione di queste reazioni avverse sono descritte nel paragrafo 4.2.

Reazioni avverse immuno-correlate (vedere paragrafo 4.4)

Polmonite immuno-correlata

Casi di polmonite immuno-correlata si sono verificati nel 3,1% dei pazienti in terapia con retifanlimab, che includevano l'1,3% dei pazienti con Grado 2, 0,9% dei pazienti con Grado 3 e 0,2% dei pazienti con Grado 5. Il tempo mediano all'insorgenza di polmonite è stato di 100 giorni (intervallo: 43-673 giorni). La polmonite ha portato all'interruzione permanente di retifanlimab nello 0,2% dei pazienti. Tra i pazienti con polmonite, il 71,4% ha ricevuto corticosteroidi per via sistemica. La polmonite si è risolta nel 78,6% dei pazienti, con un tempo mediano alla risoluzione di 37 giorni (intervallo: 9-104 giorni).

Colite immuno-correlata

Casi di colite immuno-correlata si sono verificati nel 2,7% dei pazienti in terapia con retifanlimab, che includevano l'1,1% dei pazienti con Grado 2, 0,4% dei pazienti con Grado 3 e 0,2% dei pazienti con Grado 4. Il tempo mediano all'insorgenza di colite è stato di 165,5 giorni (intervallo: 11-749 giorni). La colite ha portato all'interruzione permanente di retifanlimab nello 0,9% dei pazienti. Tra i pazienti con colite, il 75% ha ricevuto corticosteroidi per via sistemica e l'8,3% ha ricevuto un altro immunosoppressore (infliximab). La colite si è risolta nel 66,7% dei pazienti, con un tempo mediano alla risoluzione di 83,5 giorni (intervallo: 15-675 giorni).

Nefrite immuno-correlata

Casi di nefrite immuno-correlata si sono verificati nel 2% dei pazienti in terapia con retifanlimab, che includevano lo 0,4% dei pazienti con Grado 2, 1,1% dei pazienti con Grado 3 e 0,4% dei pazienti con Grado 4. Il tempo mediano all'insorgenza di nefrite è stato di 176 giorni (intervallo: 15-515 giorni). La nefrite ha portato all'interruzione permanente di retifanlimab nell'1,1% dei pazienti. Tra i pazienti con nefrite, il 66,7% ha ricevuto corticosteroidi per via sistemica. La nefrite si è risolta nel 44,4% dei pazienti, con un tempo mediano alla risoluzione di 22,5 giorni (intervallo: 9-136 giorni).

Endocrinopatie immuno-correlate

Casi di ipotiroidismo si sono verificati nel 10,2% dei pazienti in terapia con retifanlimab, che includevano il 4,9% dei pazienti con Grado 2. Il tempo mediano all'insorgenza di ipotiroidismo è stato di 88 giorni (intervallo: 1-505 giorni). Nessuno di questi eventi ha portato all'interruzione permanente di retifanlimab. L'ipotiroidismo si è risolto nel 32,6% dei pazienti, con un tempo mediano alla risoluzione di 56 giorni (intervallo: 2-224 giorni).

Casi di ipertiroidismo si sono verificati nel 5,8% dei pazienti in terapia con retifanlimab, che includevano il 2,7% dei pazienti con Grado 2. Il tempo mediano all’insorgenza di ipertiroidismo è stato di 55,5 giorni (intervallo: 8-575 giorni). Nessuno di questi eventi ha portato all’interruzione permanente di retifanlimab. L’ipertiroidismo si è risolto nel 61,5% dei pazienti, con un tempo mediano alla risoluzione di 74 giorni (intervallo: 15-295 giorni).

Casi di ipofisite si sono verificati nello 0,7% dei pazienti in terapia con retifanlimab, che includevano lo 0,4% dei pazienti con Grado 2 e 0,2% di pazienti con Grado 3. Il tempo mediano all’insorgenza di ipofisite è stato di 308 giorni (intervallo: 266-377 giorni). L’ipofisite ha portato all’interruzione permanente di retifanlimab nello 0,2% dei pazienti. L’ipofisite si è risolta nel 33,3% dei pazienti, con un tempo alla risoluzione di 6 giorni.

Casi di insufficienza surrenalica si sono verificati nello 0,9% dei pazienti in terapia con retifanlimab, che includevano lo 0,4% dei pazienti con Grado 2 e 0,4% dei pazienti con Grado 3. Il tempo mediano all’insorgenza di insufficienza surrenalica è stato di 220,5 giorni (intervallo: 146-275 giorni). Nessuno di questi eventi ha portato all’interruzione permanente di retifanlimab. L’insufficienza surrenalica si è risolta nel 25% dei pazienti, con un tempo alla risoluzione di 12 giorni.

Casi di diabete mellito di tipo 1 manifestatisi come chetoacidosi diabetica (Grado 3) si sono verificati nello 0,2% dei pazienti in terapia con retifanlimab. Il tempo all’insorgenza di chetoacidosi diabetica è stato di 284 giorni. L’evento non ha portato all’interruzione di retifanlimab e si è risolto con un tempo alla risoluzione di 6 giorni.

Epatite immuno-correlata

Casi di epatite immuno-correlata si sono verificati nel 3,5% dei pazienti in terapia con retifanlimab, che includevano lo 0,9% dei pazienti con Grado 2, 2,4% dei pazienti con Grado 3 e 0,2% dei pazienti con Grado 4. Il tempo mediano all’insorgenza di epatite è stato di 70,5 giorni (intervallo: 8-580 giorni). L’epatite ha portato all’interruzione permanente di retifanlimab nell’1,5% dei pazienti. Tra i pazienti con epatite, l’81,3% ha ricevuto corticosteroidi per via sistemica e il 6,3% ha ricevuto un altro immunosoppressore (micofenolato mofetile). L’epatite si è risolta nel 56,3% dei pazienti, con un tempo mediano alla risoluzione di 22 giorni (intervallo: 6-104 giorni).

Reazioni cutanee immuno-correlate

Reazioni cutanee immuno-correlate si sono verificate nel 9,5% dei pazienti in terapia con retifanlimab, che includevano l’8% dei pazienti con Grado 2, 1,1% dei pazienti con Grado 3 e 0,2% dei pazienti con Grado 4. Il tempo mediano all’insorgenza di reazioni cutanee è stato di 86 giorni (intervallo: 2-589 giorni). Le reazioni cutanee hanno portato all’interruzione permanente di retifanlimab nello 0,7% dei pazienti. Tra i pazienti con reazioni cutanee, il 32,6% ha ricevuto corticosteroidi per via sistemica. Le reazioni cutanee si sono risolte nel 72,1% dei pazienti, con un tempo mediano alla risoluzione di 37 giorni (intervallo: 3-470 giorni).

Reazioni correlate all’infusione

Reazioni correlate all’infusione si sono verificate nel 6,2% dei pazienti in terapia con retifanlimab, che includevano il 2,2% dei pazienti con Grado 2 e 0,4% dei pazienti con Grado 3. Le reazioni correlate all’infusione hanno portato all’interruzione permanente di retifanlimab nello 0,4% dei pazienti.

Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all’indirizzo:

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere monitorati attentamente per eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito un trattamento appropriato dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antineoplastici, inibitori di PD-1/PD-L1 (proteina morte cellulare programmata 1/ligando 1). Codice ATC: L01FF10

Meccanismo d'azione

Retifanlimab è un anticorpo monoclonale (immunoglobulina G4, o IgG4) che si lega al recettore della morte programmata 1 (PD-1) bloccandone l'interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L2. L'associazione di PD-1 con i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2, che sono espressi dalle cellule che presentano l'antigene e possono essere espressi dalle cellule tumorali e/o da altre cellule presenti nel microambiente tumorale, determina l'inibizione di funzioni dei linfociti T quali la proliferazione, la secrezione di citochine e l'attività citotossica. Legandosi al recettore di PD-1, retifanlimab blocca l'interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L2 e potenzia l'attività dei linfociti T.

Effetti farmacodinamici

Immunogenicità

Sono stati rilevati raramente anticorpi anti-farmaco (*Anti-Drug Antibodies - ADA*). Non sono state osservate evidenze di un impatto degli ADA sulla farmacocinetica, sull'efficacia o sulla sicurezza.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di retifanlimab sono state oggetto di indagine nello studio POD1UM-201, uno studio multiregionale in aperto, a braccio singolo che ha arruolato pazienti con MCC metastatico o recidivato localmente avanzato che non avevano ricevuto in precedenza una terapia sistematica per la loro malattia in stadio avanzato. Non erano eleggibili pazienti con malattie autoimmuni attive o patologie con necessità di immunosoppressione, compromissione epatica o renale di grado severo, cardiopatie clinicamente significative, storia di trapianto d'organo o punteggio funzionale secondo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 . Erano eleggibili pazienti HIV-positivi con carica virale non rilevabile, conta CD4+ ≥ 300 cellule/microlitro e in terapia antiretrovirale.

I pazienti hanno ricevuto retifanlimab 500 mg ogni 4 settimane, fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile, per un periodo massimo di 2 anni. È stata eseguita una valutazione dell'efficacia ogni 8 settimane per il primo anno di terapia e successivamente ogni 12 settimane. La principale misura di esito di efficacia, rappresentata dal tasso di risposta oggettiva confermata, e la durata della risposta, sono state valutate da un comitato di revisione centrale indipendente in base ai criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) versione 1.1. Tutte le risposte in corso sono state seguite per un minimo di 12 mesi.

La valutazione dell'efficacia è stata condotta su una popolazione totale di 101 pazienti. L'età mediana dei pazienti arruolati era 71,1 anni (intervallo: 38-90 anni), con 39 (39%) di età pari o superiore a 75 anni; il 67,3% era di sesso maschile, tutti i pazienti tranne uno erano di etnia caucasica e lo stato funzionale secondo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) era 0 (73,3%) o 1 (26,7%). Il 37% dei pazienti ha riferito una pregressa radioterapia e il 68,3% era stato sottoposto ad un precedente intervento chirurgico. Il 90% dei pazienti presentava una malattia metastatica. Un paziente era HIV-positivo. La maggioranza dei campioni tumorali analizzati (72,3%) era positiva al poliomavirus delle cellule di Merkel (*Merkel Cell Polyomavirus - MCPyV*).

I risultati relativi all'efficacia sono riassunti nella Tabella 3. La durata mediana del trattamento è stata di 10,3 mesi (intervallo: 1 giorno-24,8 mesi).

Tabella 3: Risultati di efficacia dello studio POD1UM-201 per i pazienti con MCC metastatico o recidivato localmente avanzato

Endpoint	ZYNYZ (N = 101)
Tasso di risposta oggettiva	
Tasso di risposta oggettiva (IC al 95%)	53,5% (43,3; 63,5)
Risposta completa	16,8%
Risposta parziale	36,6%
Durata della risposta	
Mediana in mesi (IC al 95%)	25,3 (14,2; NS)
Minimo, massimo (mesi)	1,1; 38,7+

IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile; + indica una risposta in corso.

Durata mediana del follow up: 17,6 mesi (intervallo: 1,1-38,7 mesi).

Efficacia e stato PD-L1/MCPyV

È stata osservata un'attività clinica, indipendentemente dallo stato PD-L1 o MCPyV. Nella Tabella 4 sono riassunti i tassi di risposta oggettiva per espressione tumorale di PD-L1 e stato MCPyV in pazienti con MCC naïve alla chemioterapia con valutazione centralizzata dei risultati dei biomarcatori nello studio POD1UM-201.

Tabella 4: Tassi di risposta oggettiva per espressione tumorale di PD-L1 e stato MCPyV

	ZYNYZ Tassi di risposta oggettiva (IC al 95%) N = 101
Espressione di PD-L1^a al cut-off ≥1%	
Positiva (n = 83) Negativa o non pervenuta (n = 18)	57,8% (46,5; 68,6) 33,3% (13,3; 59,0)
Stato MCPyV	
Positivo (n = 73) Negativo, equivoco o non pervenuto (n = 28)	52,1% (40; 63,9) 57,1% (37,2; 75,5)

MCPyV = poliomavirus delle cellule di Merkel.

^aL'espressione di PD-L1 è stata determinata mediante immunoistochimica (IHC) con interpretazione del Combined Positive Score (CPS).

Popolazione anziana

Dei 101 pazienti trattati con retifanlimab nella popolazione di efficacia, il 76,2% (77/101) aveva almeno 65 anni e il 38,6% (39/101) aveva almeno 75 anni. I tassi di risposta oggettiva in queste fasce d'età sono state rispettivamente del 55,8% (IC al 95%: 44,1; 67,2) e del 48,7% (IC al 95%: 32,4; 65,2).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ZYNYZ in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di MCC. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le caratteristiche farmacocinetiche (PK) di retifanlimab sono state definite mediante un'analisi farmacocinetica di popolazione con dati di concentrazione acquisiti da 634 pazienti con varie neoplasie che hanno ricevuto dosi di retifanlimab pari a 1, 3, 10 mg/kg ogni 2 settimane, 375 mg ogni 3 settimane oppure 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg e 750 mg ogni 4 settimane. L'AUC risultava

proporzionale alla dose negli intervalli di dosaggio oggetto di studio. La media geometrica (CV%) di C_{max} e AUC allo stato stazionario per la dose raccomandata di 500 mg ogni 4 settimane è stata di 193 mg/L (24,1%) e 2 190 die*mg/L (32,4%).

Distribuzione

Il valore medio geometrico (CV%) del volume di distribuzione allo stato stazionario è pari a 6,1 L (20,2%).

Biotrasformazione

La via metabolica di retifanlimab non è stata definita. Si presume che retifanlimab sia catabolizzato tramite processi di degradazione proteica.

Eliminazione

Nelle analisi farmacocinetica di popolazione è stata stimata una media geometrica della clearance (CV%) pari a 0,314 L/die (36%), senza considerare la frazione variabile nel tempo della clearance, con un'emivita di 14,6 giorni (31,5%) e 18,7 giorni (28,7%), rispettivamente dopo la prima dose e allo stato stazionario.

Popolazioni speciali

Non si prevede che i seguenti fattori abbiano effetti clinicamente importanti sulla farmacocinetica di retifanlimab: età (intervallo: da 18 a 94 anni), peso (da 35 a 133 kg), sesso, etnia o carica tumorale.

Compromissione renale

Gli effetti della compromissione renale sulla clearance di retifanlimab sono stati valutati in analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti con compromissione renale lieve (n = 277) o moderata (n = 142) (eGFR compreso tra 89 e 30 mL/min/1,73 m²; n = 419) rispetto a pazienti con funzionalità renale normale (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m²; n = 200). Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella clearance di retifanlimab. I dati disponibili per pazienti con compromissione renale severa sono limitati (n = 4, eGFR minimo pari a 26,0 mL/min/1,73 m²). Retifanlimab non è stato studiato in pazienti con malattia renale in fase terminale.

Compromissione epatica

Gli effetti della compromissione epatica sulla clearance di retifanlimab sono stati valutati nell'analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti con compromissione epatica lieve (n = 78; TB > ULN fino a 1,5x ULN o AST > ULN) rispetto a pazienti con funzionalità epatica normale (n = 555; TB e AST ≤ ULN). Non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella clearance di retifanlimab. I dati disponibili per pazienti con compromissione epatica moderata sono limitati (n = 1; TB da 1,5x a 3,0x ULN e AST di qualsiasi livello). Retifanlimab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (TB da 3,0x a 10x ULN e AST di qualsiasi livello).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati osservati dati di importanza tossicologica nelle scimmie in studi della durata massima di 13 settimane con esposizioni sufficientemente superiori rispetto all'esposizione clinica alla dose raccomandata di 500 mg di retifanlimab ogni 4 settimane.

Non sono stati effettuati studi per valutare il potenziale cancerogeno o genotossico di retifanlimab.

Non sono stati effettuati studi sugli animali di tossicità sulla riproduzione e sullo sviluppo con retifanlimab. Uno dei ruoli principali della via di PD-1/PD-L1 è quello di proteggere la gravidanza mantenendo la tolleranza immunitaria materna nei confronti del feto. In modelli di gravidanza murini, è emerso che il blocco di segnale di PD-L1 impatta sulla tolleranza nei confronti del feto, provocando un aumento delle morti fetalì; pertanto, tra i rischi potenziali della somministrazione di retifanlimab durante la gravidanza è incluso un aumento dei tassi di aborto o di natimortalità. Secondo quanto riportato in letteratura, non sono state segnalate malformazioni riconducibili al blocco di segnali di PD-1/PD-L1 nella prole di questi animali; tuttavia, si sono verificati disturbi immuno-mediati in topi knockout con soppressione genica di PD-1 e PD-L1. In base al meccanismo d'azione, l'esposizione

fatale a retifanlimab potrebbe aumentare il rischio di sviluppare disturbi immuno-mediati o alterare la normale risposta immunitaria.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato triidrato (per l'aggiustamento del pH) (E262)
Acido acetico glaciale (E260)
Saccarosio
Polisorbato 80 (E433)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali e/o diluenti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. Non devono essere somministrati in concomitanza altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

2 anni

Dopo la diluizione

È stata dimostrata la stabilità chimico-fisica in uso per 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e per 8 ore a temperatura ambiente (da 20 °C a 25 °C).

Dal punto di vista microbiologico il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, la durata di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'operatore e di norma non dovrebbero essere superiori a 24 ore a 2 °C - 8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro tipo I chiuso con tappo di gomma clorobutilica rivestita con FluroTec, sigillo di alluminio e capsula flip-off, contenente 20 mL di concentrato.

Ogni confezione contiene un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione e somministrazione

- I medicinali per via parenterale devono essere sottoposti a ispezione visiva per escludere la presenza di particolato e alterazioni del colore prima della loro somministrazione. Retifanlimab è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido, priva di

particolato visibile. Smaltire il flaconcino se la soluzione è torbida, il colore è alterato o è presente particolato visibile.

- Non scuotere il flaconcino.
 - Prelevare 20 mL (500 mg) di retifanlimab concentrato dal flaconcino e trasferirli in una sacca per infusione endovenosa contenente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%) in modo da preparare una soluzione diluita con una concentrazione compresa tra 1,4 mg/mL e 10 mg/mL. Utilizzare sacche per infusione in polivinilcloruro (PVC) e di-2-etilesilftalato (DEHP), copolimero poliolefinico, poliolefina con poliammide o etilene vinil acetato.
 - Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente la sacca per infusione. Non scuotere la sacca per infusione.
 - Dal punto di vista microbiologico la soluzione diluita, una volta preparata, deve essere usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, è stata dimostrata una stabilità chimico-fisica in uso:
 - per 8 ore a temperatura ambiente (da 20 °C a 25 °C) (inclusa la durata di infusione).
- OPPURE
- per 24 ore in frigorifero (2 °C - 8 °C). Se la soluzione diluita viene refrigerata, lasciare che raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione. La soluzione diluita deve essere somministrata entro 4 ore (inclusa la durata di infusione) una volta estratta dal frigorifero. Non congelare.
- Eliminare la soluzione diluita se il suo colore è alterato o se contiene particolato estraneo diverso da tracce di particolato da bianco a traslucido.
 - Somministrare la soluzione di retifanlimab mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti utilizzando un filtro in linea o filtro aggiuntivo sterile, apirogeno, a bassa affinità proteica, in acetato di cellulosa, fluoruro di polivinilidene o polietersulfone da 0,2 micron a 5 micron oppure a maglia da 15 micron.
 - Non somministrare altri medicinali in concomitanza attraverso la stessa linea di infusione.

Smaltimento

- Retifanlimab è esclusivamente monouso; smaltire qualsiasi residuo non utilizzato nel flaconcino.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1800/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 aprile 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.