

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZYNYZ 500 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ét hætteglas med 20 ml koncentrat indeholder 500 mg retifanlimab.

Hver ml koncentrat indeholder 25 mg retifanlimab.

Retifanlimab er et anti-programmeret celledødsprotein-1 (PD-1)-immunglobulin G4 (IgG4) humaniseret, monoklonalt antistof produceret vha. rekombinant DNA-teknologi i CHO-cellesuspensionskultur med ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt).

Klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning, med en pH-værdi på 5,1 og osmolalitet mellem 275 og 355 mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

ZYNYZ er indiceret som monoterapi ved førstelinjebehandling af voksne patienter med metastatisk eller recidiverende lokalt fremskredent Merkelcellekarinom (MCC), som ikke kan behandles med kurativ operation eller strålebehandling.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af cancer.

#### Dosering

Den anbefalede dosis er 500 mg retifanlimab hver 4. uge, administreret som en intravenøs infusion over en periode på 30 minutter. Behandlingen skal fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i op til 2 år.

#### Dosisændringer

Dosisoptrapning eller -reduktion af retifanlimab er ikke indiceret.

Anbefalede dosisændringer til håndtering af immunrelaterede bivirkninger er angivet i tabel 1 (se også pkt. 4.4 og 4.8).

**Tabel 1: Anbefalede dosisændringer**

<b>Bivirkning</b>	<b>Sværhedsgrad<sup>a</sup></b>	<b>Dosisændring</b>
Pneumonitis	Grad 2	Pausér, indtil bivirkninger bedres til grad 0-1.
	Grad 3 eller 4	Seponér permanent.
Colitis	Grad 2 eller 3	Pausér, indtil bivirkninger bedres til grad 0-1.
	Recidiverende grad 3 eller grad 4	Seponér permanent.
Hepatitis uden tumorinvolvering af leveren  ELLER  Forhøjet total-bilirubin	Grad 3 med ASAT eller ALAT større end 3 men ikke mere end 8 gange ULN ELLER TB stiger til mere end 1,5 og op til 3 gange ULN	Pausér, indtil bivirkninger bedres til grad 0-1.  Seponér permanent, hvis det ikke forsvinder inden for 12 uger efter iværksættelse af behandling med steroider, eller hvis prednison ikke kan reduceres til under 10 mg/dag (eller tilsvarende) inden for 12 uger efter iværksættelse af behandling med steroider.
	Grad 4 med stigning af ASAT eller ALAT til mere end 8 gange ULN ELLER TB større end 3 gange ULN	Seponér permanent.
Hepatitis med tumorinvolvering af leveren  ELLER  Forhøjet total-bilirubin	Grad 3 med ASAT eller ALAT mere end 5 og op til 10 gange ULN ELLER TB større end 1,5 men ikke mere end 3 gange ULN	Pausér, indtil bivirkninger bedres til grad 0-1.  Seponér permanent, hvis det ikke forsvinder inden for 12 uger efter iværksættelse af behandling med steroider, eller hvis prednison ikke kan reduceres til under 10 mg/dag (eller tilsvarende) inden for 12 uger efter iværksættelse af behandling med steroider.
	Grad 4 med stigning af ASAT eller ALAT til mere end 10 gange ULN ELLER TB større end 3 gange ULN	Seponér permanent.
Endokrinopatier • Adrenal insufficiens • Hypothyroidisme • Hypertyroidisme • Type 1-diabetes mellitus • Hyperglykæmi • Hypofysitis	Grad 2 adrenal insufficiens	Pausér, indtil bivirkninger bedres til grad 0-1 eller på anden måde er klinisk stabile.
	Grad 3 eller 4 adrenal insufficiens	Pausér, indtil bivirkninger bedres til grad 0-1.  Seponér permanent, hvis det ikke forsvinder inden for 12 uger efter iværksættelse af behandling med steroider, eller hvis prednison ikke kan reduceres til under 10 mg/dag (eller tilsvarende) inden for 12 uger efter iværksættelse af behandling med steroider.

<b>Bivirkning</b>	<b>Sværhedsgrad<sup>a</sup></b>	<b>Dosisændring</b>
	Grad 3 eller 4 hypothyroidisme	Pausér, indtil bivirkninger bedres til grad 0-1 eller på anden måde er klinisk stabile.
	Grad 3 eller 4 hyperthyroidisme	Pausér, indtil bivirkninger bedres til grad 0-1 eller på anden måde er klinisk stabile.
	Grad 3 eller 4 type 1-diabetes mellitus (eller hyperglykæmi)	Pausér, indtil bivirkninger bedres til grad 0-1 eller på anden måde er klinisk stabile.
	Grad 2 hypofysitis (asymptomatisk)	Pausér, indtil bivirkninger bedres til grad 0-1.  Kan genstartes, hvis under kontrol efter hormonerstatningsterapi
	Grad 2 hypofysitis (symptomatisk, f.eks. hovedpine, synsforstyrrelser)	Pausér, indtil bivirkninger bedres til grad 0-1.  Kan genstartes, hvis under kontrol efter hormonerstatningsterapi, hvis det er indiceret, og steroidnedtrapning er afsluttet.
	Grad 3 eller 4 hypofysitis (symptomatisk)	Pausér, indtil bivirkninger bedres til grad 0-1.  Seponér permanent, hvis det ikke forsvinder inden for 12 uger efter iværksættelse af behandling med steroider, eller hvis prednison ikke kan reduceres til under 10 mg/dag (eller tilsvarende) inden for 12 uger efter iværksættelse af behandling med steroider.
Nefritis med nedsat nyrefunktion	Grad 2 forhøjet kreatinin i blodet	Pausér, indtil bivirkninger bedres til grad 0-1.
	Grad 3 eller 4 forhøjet kreatinin i blodet	Seponér permanent. <sup>b</sup>
Hudreaktioner	Grad 3 eller mistanke om SJS eller mistanke om TEN	Pausér, indtil bivirkninger bedres til grad 0-1.
	Persisterende grad 2 (≥ 2 uger) Grad 4 eller bekræftet SJS eller bekræftet TEN	Seponér permanent.
Myokarditis	Bekræftet grad 2, 3 eller 4	Seponér permanent.

<b>Bivirkning</b>	<b>Sværhedsgrad<sup>a</sup></b>	<b>Dosisændring</b>
Andre immunrelaterede bivirkninger (herunder myositis, encefalitis, demyeliniserende neuropati, Guillain-Barrés syndrom, sarkoidose, autoimmun hæmolytisk anæmi, pancreatitis, uveitis, diabetisk ketoacidose, artralgi)	Grad 3	Pausér, indtil bivirkninger bedres til grad 0-1.
	Grad 4	Seponér permanent.
Persisterende grad 2 eller 3 immunrelaterede bivirkninger (bortset fra endokrinopatienter)	Grad 2 eller 3 (≥ 12 uger efter sidste dosis)	Seponér permanent.
	Recidiverende grad 3 eller 4	
	Recidiverende grad 2 pneumonitis	
Infusionsrelaterede reaktioner	Grad 1	Afbryd infusionen, eller sænk infusionshastigheden.
	Grad 2	Første forekomst: Afbryd infusionen, og genoptag ved 50% af den oprindelige hastighed, hvis symptomerne forsvinder inden for 1 time.
		Efterfølgende forekomster: Seponér permanent efter anbefalet profylakse
	Grad 3	Seponér permanent.
Grad 4	Ved hurtigt respons på symptombehandling og/eller kort afbrydelse af infusionen behøver retifanimab ikke at blive seponeret permanent.	
	Grad 4	Seponér permanent.

ASAT = aspartataminotransferase, ALAT = alaninaminotransferase, ULN = øvre normalgrænse, TB = total-bilirubin, SJS = Stevens-Johnsons syndrom, TEN = toksisk epidermal nekrolyse.

<sup>a</sup> Toksicitet gradsinddelt iht. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.

<sup>b</sup> Seponér kun permanent, hvis retifanimab er direkte involveret i nyretoksicitet.

### Patientkort

Alle læger, der ordinerer ZYNYZ, skal være bekendte med og informere patienterne om patientkortet og forklare, hvad patienten skal gøre, hvis der opstår symptomer på immunrelaterede bivirkninger. Patientkortet skal udleveres til alle patienter, der behandles med retifanimab.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter i alderen 65 år eller derover (se pkt. 5.1 og 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger utilstrækkelige data for patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance

< 30 ml/min) og ingen data for patienter med nyresygdom i slutstadiet, og der kan derfor ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med let nedsat leverfunktion. Der foreligger utilstrækkelige data for patienter med moderat nedsat leverfunktion og ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion, og der kan derfor ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende retifanlimab til børn og unge under 18 år med Merkelcellekarcinom.

#### Administration

ZYNYZ er til intravenøs anvendelse. Det skal fortyndes og administreres via intravenøs infusion over en periode på 30 minutter.

ZYNYZ må ikke administreres som en intravenøs stød- eller bolusinjektion.

ZYNYZ må kun administreres via en intravenøs slange, som indeholder et sterilt, ikke-pyrogen, lavt proteinbindende 0,2 µm til 5 µm in-line- eller add-on-filter af polyethersulfon, polyvinylidenfluorid eller celluloseacetat eller et 15 µm in-line- eller add-on-meshfilter. Andre lægemidler må ikke administreres samtidigt via den samme infusionslange.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### **Sporbarhed**

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

#### Immunrelaterede bivirkninger

Der kan forekomme immunrelaterede bivirkninger, som kan være svære eller dødelige, hos patienter, der behandles med retifanlimab. Immunrelaterede bivirkninger kan forekomme i et hvilket som helst organ eller væv og kan påvirke mere end ét system i kroppen på samme tid. Immunrelaterede bivirkninger forekommer sædvanligvis under behandlingen, men symptomerne kan også manifestere sig efter seponering. Vigtige immunrelaterede bivirkninger, der er anført i dette punkt, er ikke en udtømmende liste over alle immunrelaterede reaktioner, der kan forekomme.

Tidlig påvisning og behandling af immunrelaterede bivirkninger er afgørende for at sikre sikker brug af retifanlimab. Patienterne skal overvåges for symptomer og tegn på immunrelaterede bivirkninger. Blodkemi, herunder levertest og thyroideafunktionstest, skal evalueres ved påbegyndelse af behandlingen og med jævne mellemrum under behandlingen. Ved mistanke om immunrelaterede bivirkninger skal det sikres, at der foretages passende evaluering, herunder konsultation af en specialist, for at bekræfte ætiologi eller udelukke andre årsager.

Med udgangspunkt i bivirkningens sværhedsgrad skal behandling med retifanlimab pauseres eller seponeres permanent og kortikosteroider (1 til 2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende) eller anden passende behandling administreres. Efter bedring til grad  $\leq 1$  skal nedtrapning af kortikosteroider påbegyndes og fortsættes i mindst 1 måned (se tabel 1).

#### Immunrelateret pneumonitis

Der er indberettet tilfælde af immunrelateret pneumonitis hos patienter, som fik retifanlimab (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på pneumonitis. Mistanke om pneumonitis skal bekræftes med røntgenbilleder og andre årsager udelukkes. Patienterne skal håndteres med ændring af behandlingen med retifanlimab og med kortikosteroider (se tabel 1).

#### Immunrelateret colitis

Der er indberettet tilfælde af immunrelateret colitis hos patienter, som fik retifanlimab (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på colitis og håndteres med ændring af behandlingen med retifanlimab, med midler mod diarré og med kortikosteroider (se tabel 1).

#### Immunrelateret hepatitis

Der er indberettet tilfælde af immunrelateret hepatitis hos patienter, som fik retifanlimab (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for unormale levertest før og med jævne mellemrum under behandlingen, som indiceret ud fra en klinisk evaluering, og håndteres med ændring af behandlingen med retifanlimab og med kortikosteroider (se tabel 1). Ved grad 1 hepatitis skal overvågning af leverkemi øges til to gange om ugen, indtil leverkemitestene vender tilbage til *baseline*.

#### Immunrelaterede endokrinopater

Der er indberettet tilfælde af immunrelaterede endokrinopater, herunder hypothyroidisme, hyperthyroidisme, adrenal insufficiens, hypofysitis og diabetisk ketoacidose hos patienter, som fik retifanlimab (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for unormale thyroideafunktionstest før og med jævne mellemrum under behandlingen samt for kortisol, som indiceret ud fra symptomerne og/eller faldende niveau af thyroideastimulerende hormon.

#### Hypothyroidisme og hyperthyroidisme

Der er indberettet tilfælde af immunrelateret hypothyroidisme og hyperthyroidisme (herunder tyroditis) hos patienter, som fik retifanlimab. Immunrelateret hypothyroidisme og hyperthyroidisme (herunder tyroditis) skal håndteres med ændring af behandlingen med retifanlimab, som anbefalet i tabel 1.

#### Hypofysitis

Der er observeret tilfælde af immunrelateret hypofysitis hos patienter, som fik retifanlimab (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på hypofysitis og håndteres med ændring af behandlingen med retifanlimab, med kortikosteroider og med hormonerstatning, som klinisk indiceret (se tabel 1).

#### Adrenal insufficiens

Der er indberettet tilfælde af immunrelateret adrenal insufficiens hos patienter, som fik retifanlimab. Patienterne skal overvåges for kliniske tegn og symptomer på adrenal insufficiens og håndteres med kortikosteroider og hormonerstatning, som klinisk indiceret (se tabel 1).

#### Type 1-diabetes mellitus

Der er observeret immunrelateret type 1-diabetes mellitus hos patienter, som fik behandling med PD-1-hæmmere (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for hyperglykæmi samt tegn og symptomer på diabetes, som indiceret ud fra klinisk evaluering, og håndteres med orale antihyperglykæmiske midler eller insulin samt ændring af behandlingen med retifanlimab (se tabel 1).

#### Immunrelateret nefritis

Der er indberettet tilfælde af immunrelateret nefritis hos patienter, som fik retifanlimab (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges for ændringer i nyrefunktion og håndteres med ændring af behandlingen med retifanlimab og med kortikosteroider (se pkt. 4.2).

#### Immunrelaterede hudreaktioner

Der er indberettet immunrelaterede hudreaktioner, som for eksempel toksisk epidermal nekrolyse, hos patienter, som fik retifanlimab (se pkt. 4.8). Der er indberettet tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom hos patienter, der fik behandling med PD-1-hæmmere. Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på hudreaktioner. Immunrelaterede hudreaktioner skal håndteres som anbefalet i tabel 1.

Der skal udvises forsigtighed, når det overvejes at bruge retifanlimab hos en patient, som tidligere har oplevet en svær eller livstruende hudreaktion ved tidligere behandling med andre *checkpoint*-hæmmere.

#### Andre immunrelaterede bivirkninger

Der er indberettet tilfælde af klinisk signifikante immunrelaterede bivirkninger hos patienter, som fik behandling med retifanlimab i kliniske studier, herunder: uveitis, arthritis, myositis, demyeliniserende polyneuropati (f.eks. Guillain-Barrés syndrom), pankreatitis og myokarditis (se pkt. 4.8).

Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på immunrelaterede bivirkninger og håndteres med ændring af behandlingen med retifanlimab, som beskrevet i pkt. 4.2.

#### Infusionsrelaterede reaktioner

Som med alle terapeutiske proteiner kan retifanlimab forårsage infusionsrelaterede reaktioner, hvoraf nogle kan være svære. Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner. Behandlingen med retifanlimab skal afbrydes, eller infusionshastigheden sænkes, eller behandlingen seponeres permanent, ud fra reaktionens sværhedsgrad og responset på behandling (se pkt. 4.2). Præmedicinering med et antipyretikum og/eller et antihistamin skal overvejes hos patienter, som tidligere har haft klinisk signifikante reaktioner på infusion af terapeutiske proteiner (se pkt. 4.8).

#### Transplantationsrelaterede bivirkninger

##### Afstødning af et transplanteret massivt organ

Der er indberettet tilfælde af afstødning af et transplanteret massivt organ efter markedsføringen hos patienter, som fik behandling med PD-1-hæmmere. Behandling med retifanlimab kan øge risikoen for afstødning hos recipienter af transplanterede massive organer. Der skal tages højde for fordelene ved behandlingen med retifanlimab kontra risikoen for mulig organafstødning hos disse patienter.

##### Komplikationer ved allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)

Der kan forekomme dødelige og andre alvorlige komplikationer hos patienter, som får allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) før eller efter behandling med et PD-1/PD-L1-blokerende antistof. Transplantationsrelaterede komplikationer omfatter hyperakut *graft-versus-host*-sygdom (GvHD), akut GvHD, kronisk GvHD, hepatisk veno-okklusiv sygdom efter konditionering med reduceret intensitet samt steroidkrævende febersyndrom (uden en identificeret infektiøs årsag). Disse komplikationer kan forekomme på trods af intervenserende terapi mellem PD-1/PD-L1-blokade og allogen HSCT. Patienterne skal følges tæt, for så vidt angår tegn på transplantationsrelaterede komplikationer, og der kan være behov for øjeblikkelig intervention. Der skal tages højde for fordelene kontra risiciene ved behandling med et PD-1/PD-L1-blokerende antistof før eller efter allogen HSCT.

#### Patienter ekskluderet fra det kliniske program

Patienter med følgende statusser blev ekskluderet fra det kliniske program: ECOG-performancescore (Eastern Cooperative Oncology Group) ved *baseline*  $\geq 2$ , symptomatiske metastaser i centralnervesystemet, tidligere immunterapi eller autoimmun sygdom, som krævede systemisk terapi med immunsuppressiva, anamnese med andre maligniteter inden for de sidste 3 år, organtransplantation eller aktiv hepatitisinfektion. Patienter med ukontrolleret hiv-infektion (CD4+-tal  $< 300$  celler/ $\mu$ l, påviselig *viral load* eller ikke i meget aktiv antiretroviral terapi) blev også ekskluderet.

#### Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført formelle farmakokinetiske lægemiddelinteraktionsstudier med retifanlimab. Da retifanlimab udskilles fra kredsløbet via katabolisme, forventes der ingen metaboliske lægemiddelinteraktioner.

Anvendelse af systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva, før behandling med retifanlimab påbegyndes – bortset fra fysiologiske doser af systemiske kortikosteroider ( $\leq 10$  mg/dag prednison eller tilsvarende), skal undgås på grund af den potentielle interferens med retifanlimabs farmakodynamiske aktivitet og virkning. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiva kan dog anvendes efter påbegyndelse af retifanlimab for at behandle immunrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.2 og 4.4).

Retifanlimab forventes ikke at blive påvirket af eller forårsage lægemiddelinteraktioner, som involverer lægemiddeltransportører eller CYP-enzymmer.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder/kontraception

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med retifanlimab og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis retifanlimab.

##### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af retifanlimab til gravide kvinder. Der er ikke udført dyreforsøg med retifanlimab angående reproduktion. Dyreforsøg har påvist, at hæmning af PD-1/PD-L1-vejen kan føre til en øget risiko for immunmedieret afstødning af fosteret under udvikling, hvilket resulterer i fosterdød. Baseret på virkningsmekanismen kan retifanlimab således skade fosteret, hvis det administreres til en gravid kvinde. Humane IgG4-immunglobuliner vides at krydse placenta, og derfor kan retifanlimab potentielt blive overført fra moderen til fosteret under udvikling. ZYNYZ anbefales ikke under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 5.3).

##### Amning

Det er ukendt, om retifanlimab udskilles i human mælk. Der er utilstrækkelige information om udskillelsen af retifanlimab i animalsk mælk.

Humane IgG'er vides at blive udskilt i modermælk i de første få dage efter fødslen, og koncentrationen falder til et lavt niveau kort derefter. Derfor kan en risiko for det ammede spædbarn ikke udelukkes i denne korte periode. I denne specifikke periode skal det besluttes, om behandling med retifanlimab skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen. Derefter kan retifanlimab anvendes under amning, hvis det er klinisk nødvendigt.

##### Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende retifanlimabs mulige virkning på fertilitet. Der er ikke udført dyreforsøg angående reproduktion til evaluering af retifanlimabs virkning på fertilitet.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

ZYNYZ påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af potentielle bivirkninger som for eksempel udmattelse (se pkt. 4.8) skal patienten tilrådes at være forsigtig, når denne fører motorkøretøj eller betjener maskiner, indtil patienten er sikker på, at retifanlimab ikke har en negativ virkning.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Der er forekommet immunrelaterede bivirkninger med retifanlimab. De fleste af disse, herunder svære reaktioner, forsvandt efter iværksættelse af passende medicinsk behandling eller seponering af retifanlimab (se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" herunder).

De mest almindelige bivirkninger er udmattelse (35,4%), udslæt (18,8%), diarré (18,6%), anæmi (16,2%), pruritus (15,9%), artralgi (13,3%), obstipation (13,3%), kvalme (13,3%), pyreksi (13,1%) og nedsat appetit (12,6%). Bivirkningerne var alvorlige hos 11,7% af patienterne. De fleste alvorlige bivirkninger var immunrelaterede bivirkninger.

ZYNYZ blev seponeret permanent på grund af bivirkninger hos 8% af patienterne. De fleste af disse bivirkninger var immunrelaterede hændelser.

### Tabel over bivirkninger

Retifanlimabs sikkerhed er blevet evalueret hos 452 patienter med fremskredne massive maligniteter, som fik den anbefalede dosis på 500 mg hver 4. uge, herunder 107 patienter med metastatisk eller recidiverende lokalt fremskredent MCC. Medianvarigheden af behandlingen var 5,4 måneder (interval: 1 dag-27 måneder). Hyppighederne inkluderet nedenfor er baseret på alle indberettede bivirkninger, uanset investigators vurdering af kausalitet

Disse reaktioner præsenteres efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne defineres som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). I hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter faldende forekomst.

**Tabel 2: Bivirkninger hos patienter, der fik behandling med retifanlimab (N = 452)**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed uanset grad</b>	<b>Hyppighed af grad 3-4</b>
Blod og lymfesystem	<b>Meget almindelig</b> Anæmi <sup>a</sup>	<b>Almindelig</b> Anæmi <sup>a</sup>
Det endokrine system	<b>Almindelig</b> Hypothyroidisme Hypertyroidisme  <b>Ikke almindelig</b> Adrenal insufficiens Tyroiditis <sup>b</sup> Hypofysitis Type 1-diabetes mellitus <sup>c</sup>	<b>Ikke almindelig</b> Adrenal insufficiens Hypofysitis Type 1-diabetes mellitus <sup>c</sup>
Metabolisme og ernæring	<b>Meget almindelig</b> Nedsat appetit	<b>Ikke almindelig</b> Nedsat appetit
Nervesystemet	<b>Almindelig</b> Paræstesi  <b>Ikke almindelig</b> Polyneuropati <sup>d</sup> Radikulopati Stemmebåndsparalyse	<b>Ikke almindelig</b> Polyneuropati <sup>d</sup> Radikulopati
Øjne	<b>Ikke almindelig</b> Uveitis <sup>e</sup> Keratitis	<b>Ikke almindelig</b> Uveitis <sup>e</sup>
Hjerte	<b>Ikke almindelig</b> Perikarditis Myokarditis	<b>Ikke almindelig</b> Myokarditis
Luftveje, thorax og mediastinum	<b>Almindelig</b> Pneumonitis <sup>f</sup>	<b>Ikke almindelig</b> Pneumonitis <sup>f</sup>
Mave-tarm-kanalen	<b>Meget almindelig</b> Diarré Kvalme Obstipation  <b>Almindelig</b> Colitis <sup>g</sup>  <b>Ikke almindelig</b> Pankreatitis	<b>Ikke almindelig</b> Diarré Pankreatitis Colitis <sup>g</sup>
Lever og galdeveje	<b>Almindelig</b> Hepatocellulær skade Hepatitis <sup>h</sup>  <b>Ikke almindelig</b> Hyperbilirubinæmi Kolangitis	<b>Ikke almindelig</b> Hepatitis <sup>h</sup> Hepatocellulær skade Kolangitis Hyperbilirubinæmi
Hud og subkutane væv	<b>Meget almindelig</b> Udslæt <sup>i</sup> Pruritus	<b>Almindelig</b> Udslæt <sup>i</sup>

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppeghed uanset grad</b>	<b>Hyppeghed af grad 3-4</b>
Knogler, led, muskler og bindevæv	<b>Meget almindelig</b> Artralgi  <b>Ikke almindelig</b> Arthritis <sup>j</sup> Myositis Eosinofil fasciitis Reumatisk polymyalgi	<b>Ikke almindelig</b> Artralgi Arthritis <sup>j</sup> Myositis Eosinofil fasciitis
Nyrer og urinveje	<b>Almindelig</b> Akut nyreskade Nyresvigt  <b>Ikke almindelig</b> Tubulointerstitiel nefritis	<b>Ikke almindelig</b> Akut nyreskade Tubulointerstitiel nefritis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<b>Meget almindelig</b> Udmattelse <sup>k</sup> Pyreksi	<b>Almindelig</b> Udmattelse <sup>k</sup>  <b>Ikke almindelig</b> Pyreksi
Undersøgelser	<b>Almindelig</b> Forhøjede transaminaser <sup>l</sup> Forhøjet kreatinin i blodet Forhøjet amylase Forhøjet lipase Forhøjet bilirubin i blodet Forhøjet thyroideastimulerende hormon i blodet  <b>Ikke almindelig</b> Nedsat thyroideastimulerende hormon i blodet	<b>Almindelig</b> Forhøjede transaminaser <sup>l</sup>  <b>Ikke almindelig</b> Forhøjet bilirubin i blodet Forhøjet lipase Forhøjet kreatinin i blodet Forhøjet amylase
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	<b>Almindelig</b> Infusionsrelateret reaktion <sup>m</sup>	<b>Ikke almindelig</b> Infusionsrelateret reaktion <sup>m</sup>

<sup>a</sup> Omfatter anæmi, jernmangelanæmi, anæmi som følge af malign sygdom og B<sub>12</sub>-vitaminmangelanæmi

<sup>b</sup> Omfatter thyroiditis og autoimmun thyroiditis

<sup>c</sup> Omfatter diabetisk ketoacidose

<sup>d</sup> Omfatter polyneuropati og demyeliniserende polyneuropati

<sup>e</sup> Omfatter uveitis og iritis

<sup>f</sup> Omfatter pneumonitis, interstitiel lungesygdom, organiserende pneumoni og lungeinfiltration

<sup>g</sup> Omfatter colitis og immunmedieret enterocolitis

<sup>h</sup> Omfatter hepatitis og autoimmun hepatitis

<sup>i</sup> Omfatter udslæt, makulopapuløst udslæt, erytematøst udslæt, kløende udslæt, dermatitis, psoriasis, makuløst udslæt, papuløst udslæt, lichenoid keratose, pustuløst udslæt, bulløs dermatitis, plantar-palmar erytrodysæstesi, toksisk epidermal nekrolyse og toksisk hudruption

<sup>j</sup> Omfatter arthritis og polyarthritis

<sup>k</sup> Omfatter asteni og udmattelse

<sup>l</sup> Omfatter forhøjede transaminaser, forhøjet alaninaminotransferase og forhøjet aspartataminotransferase

<sup>m</sup> Omfatter lægemiddeloverfølsomhed og infusionsrelateret reaktion

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De udvalgte bivirkninger, der er beskrevet nedenfor, er baseret på retifanlimabs sikkerhed i en sammenlagt sikkerhedspopulation på 452 patienter med fremskredne massive maligniteter, herunder patienter med metastatisk eller recidiverende lokalt fremskredent MCC. Retningslinjerne for håndtering af disse bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.2.

#### Immunrelaterede bivirkninger (se pkt. 4.4)

##### *Immunrelateret pneumonitis*

Immunrelateret pneumonitis forekom hos 3,1% af de patienter, der fik retifanlimab – bl.a. hos 1,3% af patienter med grad 2, 0,9% af patienter med grad 3 og 0,2% af patienter med grad 5. Mediantiden til debut af pneumonitis var 100 dage (interval: 43-673 dage). Pneumonitis førte til seponering af retifanlimab hos 0,2% af patienterne. Blandt patienterne med pneumonitis fik 71,4% systemiske kortikosteroider. Pneumonitis gik over hos 78,6% af patienterne, med en mediantid til resolution på 37 dage (interval: 9-104 dage).

##### *Immunrelateret colitis*

Immunrelateret colitis forekom hos 2,7% af de patienter, der fik retifanlimab – bl.a. hos 1,1% af patienter med grad 2, 0,4% af patienter med grad 3 og 0,2% af patienter med grad 4. Mediantiden til debut af colitis var 165,5 dage (interval: 11-749 dage). Colitis førte til seponering af retifanlimab hos 0,9% af patienterne. Blandt patienterne med colitis fik 75% systemiske kortikosteroider, og 8,3% fik et andet immunsuppressivum (influximab). Colitis gik over hos 66,7% af patienterne, med en mediantid til resolution på 83,5 dage (interval: 15-675 dage).

##### *Immunrelateret nefritis*

Immunrelateret nefritis forekom hos 2% af de patienter, der fik retifanlimab – bl.a. hos 0,4% af patienter med grad 2, 1,1% af patienter med grad 3, og 0,4% af patienter med grad 4. Mediantiden til debut af nefritis var 176 dage (interval: 15-515 dage). Nefritis førte til seponering af retifanlimab hos 1,1% af patienterne. Blandt patienterne med nefritis fik 66,7% systemiske kortikosteroider. Nefritis gik over hos 44,4% af patienterne, med en mediantid til resolution på 22,5 dage (interval: 9-136 dage).

##### *Immunrelaterede endokrinopater*

Hypothyroidisme forekom hos 10,2% af de patienter, der fik retifanlimab – bl.a. hos 4,9% af patienter med grad 2. Mediantiden til debut af hypothyroidisme var 88 dage (interval: 1-505 dage). Ingen af hændelserne førte til seponering af retifanlimab. Hypothyroidisme gik over hos 32,6% af patienterne, med en mediantid til resolution på 56 dage (interval: 2-224 dage).

Hypertyroidisme forekom hos 5,8% af de patienter, der fik retifanlimab – bl.a. hos 2,7% af patienter med grad 2. Mediantiden til debut af hypertyroidisme var 55,5 dage (interval: 8-575 dage). Ingen af hændelserne førte til seponering af retifanlimab. Hypertyroidisme gik over hos 61,5% af patienterne, med en mediantid til resolution på 74 dage (interval: 15-295 dage).

Hypofysitis forekom hos 0,7% af de patienter, der fik retifanlimab – bl.a. hos 0,4% af patienter med grad 2 og 0,2% af patienter med grad 3. Mediantiden til debut af hypofysitis var 308 dage (interval: 266-377 dage). Hypofysitis førte til seponering af retifanlimab hos 0,2% af patienterne. Hypofysitis gik over hos 33,3% af patienterne, med en tid til resolution på 6 dage.

Adrenal insufficiens forekom hos 0,9% af de patienter, der fik retifanlimab – bl.a. hos 0,4% af patienter med grad 2 og 0,4% af patienter med grad 3. Mediantiden til debut af adrenal insufficiens var 220,5 dage (interval: 146-275 dage). Ingen af hændelserne førte til seponering af retifanlimab. Adrenal insufficiens gik over hos 25% af patienterne, med en tid til resolution på 12 dage.

Type 1-diabetes mellitus i form af diabetisk ketoacidose (grad 3) forekom hos 0,2% af de patienter, der fik retifanlimab. Tid til debut af diabetisk ketoacidose var 284 dage. Hændelsen førte ikke til seponering af retifanlimab og gik over med en tid til resolution på 6 dage.

##### *Immunrelateret hepatitis*

Immunrelateret hepatitis forekom hos 3,5% af de patienter, der fik retifanlimab – bl.a. hos 0,9% af patienter med grad 2, 2,4% af patienter med grad 3 og 0,2% af patienter med grad 4. Mediantiden til debut af hepatitis var 70,5 dage (interval: 8-580 dage). Hepatitis førte til seponering af retifanlimab hos 1,5% af patienterne. Blandt patienterne med hepatitis fik 81,3% af patienterne systemiske kortikosteroider, og 6,3% af patienterne fik et andet immunsuppressivum (mycophenolatmofetil). Hepatitis gik over hos 56,3% af patienterne, med en mediantid til resolution på 22 dage (interval: 6-104 dage).

### Immunrelaterede hudreaktioner

Immunrelaterede hudreaktioner forekom hos 9,5% af de patienter, der fik retifanlimab – bl.a. hos 8% af patienter med grad 2, 1,1% af patienter med grad 3 og 0,2% af patienter med grad 4. Mediantiden til debut af hudreaktioner var 86 dage (interval: 2-589 dage). Hudreaktioner førte til seponering af retifanlimab hos 0,7% af patienterne. Blandt patienterne med hudreaktioner fik 32,6% af patienterne systemiske kortikosteroider. Hudreaktioner gik over hos 72,1% af patienterne, med en mediantid til resolution på 37 dage (interval: 3-470 dage).

### Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner forekom hos 6,2% af patienterne – bl.a. hos 2,2% af patienter med grad 2 og 0,4% af patienter med grad 3. Infusionsrelaterede reaktioner førte til seponering af retifanlimab hos 0,4% af patienterne.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges nøje for tegn og symptomer på bivirkninger, og der skal iværksættes passende symptomatisk behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, PD-1/PD-L1 (*Programmed cell death protein 1/death ligand 1*) hæmmere, ATC-kode: L01FF10

#### Virkningsmekanisme

Retifanlimab er et immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistof, som binder sig til den programmerede celledødsreceptor-1 (PD-1) og blokerer interaktion med liganderne PD-L1 og PD-L2. PD-1's kobling med liganderne PD-L1 og PD-L2, som udtrykkes af antigen-præsenterende celler og kan udtrykkes af tumorceller og/eller andre celler i tumormikromiljøet, resulterer i hæmning af T-cellefunktion såsom formering, cytokinsekretion og cytotoxisk aktivitet. Retifanlimab binder sig til PD-1-receptoren, blokerer interaktion med dens ligander PD-L1 og PD-L2 og forstærker virkningen af T-celleaktivitet.

#### Farmakodynamisk virkning

##### Immunogenicitet

Anti-lægemiddel-antistoffer (ADA) blev påvist med hyppigheden ikke almindelig. Der var ingen dokumentation for, at ADA påvirkede farmakokinetik, virkning eller sikkerhed.

##### Klinisk virkning og sikkerhed

Retifanlimabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i studiet PODIUM-201, som var et åbent, enkeltarmet, multiregionalt studie, der indskrev patienter med metastatisk eller recidiverende lokalt fremskredent MCC, som ikke tidligere havde fået systemisk behandling for deres fremskredne sygdom. Patienter med aktive autoimmune sygdomme eller en medicinsk tilstand, som krævede immunsuppression, svært nedsat lever- eller nyrefunktion, klinisk signifikant hjertesygdom, anamnese med organtransplantation eller ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance score)  $\geq 2$  kunne ikke deltage. Patienter, som var hiv-positive, og som havde et upåviseligt *viral load*, et CD4+-tal på  $\geq 300$  celler/mikroliter og fik antiretroviral behandling, kunne deltage.

Patienterne fik retifanlimab 500 mg hver 4. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet over en periode på højst 2 år. Vurdering af virkning blev foretaget hver 8. uge i det første år af behandlingen og derefter hver 12. uge. Den største resultatindikator for virkning i form af bekræftet objektiv responsrate samt varighed af respons blev vurderet af en uafhængig central gennemgangskomité, som anvendte Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1. Alle igangværende responser blev fulgt i mindst 12 måneder.

I alt 101 patienter blev analyseret for virkning. Medianalderen for de indskrevne patienter var 71,1 år (interval: 38-90 år), og 39 (39%) var 75 år eller derover. 67,3% af patienterne var mænd, alle bortset fra én patient var kaukasiere, og Eastern Cooperative Oncology Group-performancestatus var 0 (73,3%) eller 1 (26,7%). 37% af patienterne rapporteredes at have fået strålebehandling tidligere, og 68,3% var tidligere blevet opereret. 90% af patienterne havde metastatisk sygdom. Én patient var hiv-positiv. Størstedelen af de testede tumorprøver (72,3%) var positive for Merkelcellepolyomavirus (MCPyV).

Resultaterne vedrørende virkning er sammenfattet i tabel 3. Medianvarigheden af behandling var 10,3 måneder (interval: 1 dag-24,8 måneder).

**Tabel 3: Resultater vedrørende virkning i studiet PODIUM-201 med patienter med metastatisk eller recidiverende lokalt fremskredent MCC**

Endepunkt	ZYNYZ (N = 101)
<b>Objektiv responsrate</b>	
Objektiv responsrate (95% CI)	53,5% (43,3; 63,5)
Komplet respons	16,8%
Delvist respons	36,6%
<b>Varighed af respons</b>	
Median i måneder (95% CI)	25,3 (14,2; NE)
Minimum; maksimum (måneder)	1,1; 38,7+

CI = konfidensinterval, NE = kan ikke estimeres, + angiver igangværende responser.

Medianvarigheden af opfølgning: 17,6 måneder (interval: 1,1 - 38,7 måneder).

#### *Virkning og PD-L1/MCPyV-status*

Der blev observeret klinisk aktivitet uanset PD-L1- eller MCPyV-status. Tabel 4 sammenfatter de objektive responsrater efter tumor-PD-L1-udtryk og MCPyV-status for kemoterapi-naive MCC-patienter med centrale biomarkørresultater i studiet PODIUM-201.

**Tabel 4: Objektive responsrater efter tumor-PD-L1-udtryk og MCPyV-status**

	ZYNYZ Objektive responsrater (95 % CI) N = 101
<b>PD-L1-udtryk<sup>a</sup> ved cut-off på <math>\geq 1</math> %</b>	
Positivt (n = 83)	57,8 % (46,5; 68,6)
Negativt eller mangler (n = 18)	33,3 % (13,3; 59,0)
<b>MCPyV-status</b>	
Positiv (n = 73)	52,1 % (40; 63,9)
Negativ, uklar eller mangler (n = 28)	57,1 % (37,2; 75,5)

MCPyV = Merkelcellepolyomavirus.

<sup>a</sup>PD-L1-udtryk blev bestemt med IHC vha. CPS-fortolkning (*Combined Positive Score*).

## Ældre

Af de 101 patienter, som fik behandling med retifanlimab i virkningspopulationen, var 76,2% (77/101) 65 år eller derover, og 38,6% (39/101) var 75 år eller derover. Objektive responsrater i disse aldersgrupper var henholdsvis 55,8% (95% CI: 44,1; 67,2) og 48,7% (95% CI: 32,4; 65,2).

## Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ZYNYZ i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af MCC. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Retifanlimabs farmakokinetik blev karakteriseret vha. en farmakokinetisk populationsanalyse med koncentrationsdata indsamlet fra 634 patienter med forskellige cancers, som fik retifanlimab i doser på 1, 3, 10 mg/kg hver 2. uge, 375 mg hver 3. uge eller 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg og 750 mg hver 4. uge. AUC var dosisproportional i det undersøgte dosisinterval. Den geometriske middelværdi (CV%) for  $C_{max}$  og AUC ved *steady state* for den anbefalede dosis på 500 mg hver 4. uge var 193 mg/l (24,1%) og 2190 dag\*mg/l (32,4%).

### Fordeling

Den geometriske middelværdi (CV%) for fordelingsvolumenet ved *steady state* er 6,1 l (20,2%).

### Biotransformation

Retifanlimabs metaboliseringsvej er ikke blevet karakteriseret. Retifanlimab forventes at blive kataboliseret via proteinnedbrydningsprocesser.

### Elimination

I de farmakokinetiske populationsanalyser blev der estimeret en geometrisk middelværdi (CV%) for clearance på 0,314 l/dag (36%), som ikke gør rede for den tidsvarierende del af clearancen, med en halveringstid på 14,6 dage (31,5%) og 18,7 dage (28,7%) efter henholdsvis første dosis og ved *steady state*.

### Særlige populationer

Følgende faktorer forventes ikke at have klinisk betydningsfulde virkninger på retifanlimabs farmakokinetik: alder (interval: 18 til 94 år), vægt (35 til 133 kg), køn, race eller tumorbyrde.

### Nedsat nyrefunktion

Virkningen af nedsat nyrefunktion på retifanlimabs clearance blev evalueret vha. farmakokinetiske populationsanalyser hos patienter med let ( $n = 277$ ) eller moderat ( $n = 142$ ) nedsat nyrefunktion (eGFR mellem 89 og 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>,  $n = 419$ ) sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>,  $n = 200$ ). Der blev ikke fundet nogen klinisk betydningsfulde forskelle i retifanlimabs clearance. Der foreligger begrænsede data om patienter med svært nedsat nyrefunktion ( $n = 4$ , laveste eGFR 26,0 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Retifanlimab er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet.

### Nedsat leverfunktion

Virkningen af nedsat leverfunktion på retifanlimabs clearance blev undersøgt vha. farmakokinetiske populationsanalyser med patienter med let ( $n = 78$ , TB > ULN til 1,5 ULN eller ASAT > ULN) nedsat leverfunktion sammenlignet med patienter med normal ( $n = 555$ , TB og ASAT  $\leq$  ULN) leverfunktion. Der blev ikke fundet nogen klinisk betydningsfulde forskelle i retifanlimabs clearance. Der foreligger begrænsede data om patienter med moderat ( $n = 1$ , TB mellem 1,5 og 3,0 gange ULN og enhver ASAT) nedsat leverfunktion. Retifanlimab er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært (TB mellem 3,0 og 10 gange ULN og enhver ASAT) nedsat leverfunktion.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der blev ikke observeret nogen fund med toksikologisk signifikans hos aber i dyreforsøg med varigheder på op til 13 uger ved eksponeringer, der var tilstrækkeligt langt over den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis på 500 mg retifanlimab hver 4. uge.

Der er ikke udført studier til vurdering af retifanlimabs karcinogene potentiale eller genotoksicitet.

Der er ikke udført dyreforsøg med retifanlimab vedrørende reproduktions- og udviklingstoksicitet. En af de centrale funktioner ved PD-1/PD-L1-vejen er at fastholde graviditet ved at opretholde maternal immuntolerance over for fosteret. I murine modeller af graviditet er det blevet påvist, at blokering af PD-L1-signalerer forstyrrer tolerancen over for fosteret, og at det resulterer i en stigning i fostertab. Derfor omfatter potentielle risici ved administration af retifanlimab under graviditeten stigninger i rater for ufrivillig abort eller dødfødsel. Som rapporteret i litteraturen var der ingen misdannelser relateret til blokering af PD-1/PD-L1-signalerer hos disse dyrs afkom, men der forekom immunmedierede lidelser i PD-1- og PD-L1-knockoutmus. På baggrund af virkningsmekanismen kan føtal eksponering for retifanlimab øge risikoen for at udvikle immunmedierede lidelser eller ændre det normale immunrespons.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpstoffer

Natriumacetattrihydrat (til justering af pH-værdi) (E262)

Iseddike (E260)

Saccharose

Polysorbat 80 (E433)

Vand til injektionsvæsker

### 6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler og/eller fortyndingsmidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. Andre lægemidler må ikke administreres samtidigt via den samme infusionslange.

### 6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

2 år

Efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet i brug er blevet påvist i 24 timer ved 2 °C - 8 °C og i 8 timer ved stuetemperatur (20 °C - 25 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet bruges straks. Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstider og -forhold før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C - 8 °C, medmindre fortynding er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I-hætteglas af glas lukket med en FluroTec-belagt prop af chlorbutylgummi, aluminiumsforsøgling og flip-off-låg af plast indeholdende 20 ml koncentrat.

Hver æske indeholder ét hætteglas.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

### Klargøring og administration

- Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning forud for administration. Retifanlimab er en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning uden synlige partikler. Kassér hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder synlige partikler.
- Hætteglasset må ikke omrystes.
- Træk 20 ml (500 mg) retifanlimab-koncentrat op fra hætteglasset, og overfør det til en intranevøs infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning eller glukose 50 mg/ml (5%) injektionsvæske, opløsning for at klare en fortyndet opløsning med en endelig koncentration mellem 1,4 mg/ml og 10 mg/ml. Anvend en infusionspose af polyvinylchlorid (PVC) og di-2-ethylhexylphthalat (DEHP), polyolefinpolymer, polyolefin med polyamid eller ethylenvinylacetat.
- Bland den fortyndede opløsning ved at vende posen forsigtigt på hovedet. Omryst ikke infusionsposen.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den fortyndede opløsning bruges, så snart den er klargjort. Hvis den ikke bruges straks, er kemisk og fysisk stabilitet i brug blevet påvist:
  - 8 timer ved stuetemperatur (20 °C - 25 °C) (inklusive infusionstid).
  - ELLER
  - 24 timer i køleskab (2 °C - 8 °C). Hvis den fortyndede opløsning opbevares i køleskab, skal den akklimatiseres til stuetemperatur før administration. Den fortyndede opløsning skal administreres inden for 4 timer (inklusive infusionstid), når den er taget ud af køleskabet. Må ikke nedfryses.
- Kassér den fortyndede opløsning, hvis den er misfarvet eller indeholder fremmedlegemer, bortset fra spormængder af gennemsigtige til hvide partikler.
- Administrer retifanlimab-opløsningen via intravenøs infusion over en periode på 30 minutter vha. et sterilt, ikke-pyrogen, lavt proteinbindende 0,2 µm til 5 µm in-line- eller add-on-filter af polyethersulfon, polyvinylidenfluorid eller celluloseacetat eller et 15 µm in-line- eller add-on-meshfilter.
- Der må ikke administreres andre lægemidler samtidigt via den samme infusionslange.

### Bortskaffelse

- Retifanlimab er kun til engangsbrug. Eventuelt ikke anvendt indhold i hætteglasset skal bortskaffes.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE**

EU/1/24/1800/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse:

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

MacroGenics  
9704 Medical Center Drive  
Rockville, MD 20850  
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR 'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Forud for lanceringen af ZYNYZ i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indhold og format af oplysningsprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og alle andre aspekter af programmet, med den nationale kompetente myndighed.

Formålet med oplysningsprogrammet er at minimere risikoen for immunrelaterede bivirkninger og optimere risk/benefit-balancen for ZYNYZ. Målet med dette værktøj er at sikre, at patienten altid har oplysninger om sin behandling med ZYNYZ og de tilknyttede vigtige risici for immunrelaterede bivirkninger, og at disse oplysninger videregives til de relevante sundhedspersoner efter behov. Oplysningerne på patientkortet har fokus på tegn og symptomer på immunrelaterede bivirkninger og det bedste handlingsforløb, som patienten og relevante sundhedspersoner kan iværksætte.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner, som forventes at ordinere ZYNYZ, i hver medlemsstat, hvor ZYNYZ markedsføres, har adgang til/får udleveret følgende oplysningsmaterialer:

- Indlægsseddel
- Patientkort

**Patientkortet** skal indeholde følgende centrale budskaber:

- En advarsel til sundhedspersoner, der behandler patienten uanset tidspunkt, herunder akut, om, at patienten bruger ZYNYZ
- At behandling med ZYNYZ kan øge risikoen for immunrelaterede bivirkninger
- Tegn og symptomer på sikkerhedsproblemet, og hvornår patienten skal søge læge
- Kontaktoplysninger til den læge, der har ordineret ZYNYZ.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ÆSKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZYNYZ 500 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
retifanlimab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas med 20 ml koncentrat indeholder 500 mg retifanlimab (25 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: E262, E260, saccharose, E433, vand til injektionsvæsker  
Se indlægssedlen for at få yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
500 mg/20 ml  
1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse efter fortynding.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/24/1800/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGE**

**HÆTTEGLASSETS ETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ZYNYZ 500 mg sterilt koncentrat  
retifanlimab  
i.v. anvendelse efter fortynding

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

500 mg/20 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### ZYNYZ 500 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning retifanlimab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Lægen vil give dig et patientkort. Du skal altid have dette kort på dig, så længe du får behandling med ZYNYZ.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få ZYNYZ
3. Sådan vil du få ZYNYZ
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

ZYNYZ indeholder det aktive stof retifanlimab, et monoklonalt antistof (et protein, der genkender og binder sig til et bestemt målstof i kroppen). ZYNYZ hjælper dit immunsystem med at bekæmpe din kræftsygdom.

ZYNYZ bruges til voksne til at behandle **Merkelcellekarcinom**, en sjælden form for **hudkræft**. Det gives, når kræften har spredt sig eller er vendt tilbage og ikke kan behandles med operation eller strålebehandling.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at få ZYNYZ

##### Få ikke ZYNYZ

- hvis du er allergisk over for retifanlimab eller et af de øvrige indholdsstoffer i ZYNYZ (angivet i afsnit 6)

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får ZYNYZ, hvis du har:

- en sygdom, hvor kroppens immunsystem angriber sine egne celler
- fået transplanteret et massivt organ eller knoglemarv (stamceller), hvor der blev anvendt donorstamceller
- problemer med lungerne eller vejtrækningen
- problemer med leveren eller nyrerne
- diabetes.

**Kontakt lægen med det samme**, hvis du får et af følgende symptomer under behandlingen, eller hvis de bliver værre:

- **lungebetændelse** (pneumonitis), som for eksempel vejrtrækningsbesvær, brystmerter eller ny eller forværret hoste.
- **tarmbetændelse** (colitis), som for eksempel hyppig diarré, ofte med blod og/eller slim, øget afføringshyppighed, blodig, sort eller tjærelignende afføring samt kraftige mavesmerter eller ømhed i maveregionen.
- **leverbetændelse**. Symptomerne omfatter vedvarende kvalme eller opkastning, appetitløshed, smerter i højre side af maven, gulfarvning af det hvide i øjnene eller huden, døsighed, mørkfarvet urin, eller at du lettere end normalt kommer til at bløde eller får blå mærker.
- **problemer med hormankirtler** (herunder hypofysen, skjoldbruskkirtlen og binyrerne), som kan påvirke, hvordan disse kirtler virker. Symptomerne omfatter hurtig hjerterytme, svimmelhed, besvimelse, ekstrem træthed, vedvarende eller usædvanlig hovedpine, vægtforandringer, hårtab, kuldefornemmelse eller forstoppelse.
- **type 1-diabetes eller diabetisk ketoacidose**. Symptomerne på diabetes omfatter større sult- eller tørstfornemmelse end normalt, hyppig vandladning, vægttab, træthed eller kvalme. Symptomerne på diabetisk ketoacidose omfatter problemer med at tænke klart, søvnighed, mavesmerter, hurtig og dyb vejrtrækning, ånde, der lugter sødt eller frugtagtigt, en sød eller metallisk smag i munden eller urin eller sved, der lugter anderledes.
- **nyrebetændelse**. Symptomerne omfatter nedsat vandladningsmængde, skummende urin, blod eller spor af blod i urinen, som kan ændre urinens farve, hævede ankler eller appetitløshed.
- **hudproblemer**, som kan føre til en kraftig hudreaktion, der kaldes toksisk epidermal nekrolyse, og Stevens-Johnsons syndrom. Symptomerne omfatter udslæt, kløe, blærer på huden eller sår i munden eller på slimhinden i næsen, i svælget eller omkring kønsdelene.
- **betændelse i andre dele af kroppen**, som for eksempel øjnene (synsforandringer), led, muskler, nerver, bugspytkirtlen (symptomerne omfatter mavesmerter, kvalme eller opkastning) eller hjertemusklens.
- **infusionsrelaterede reaktioner**, som for eksempel kulderystelser, rystelser, stivhed, feber, kløe, udslæt, rødt eller hævet ansigt, åndenød eller hvæsende vejrtrækning, svimmelhed eller besvimelse.

Hvis du oplever nogen af ovenstående symptomer, mens du er i behandling, må du ikke selv forsøge at behandle dine symptomer med andre lægemidler. Din læge vil eventuelt:

- give dig andre lægemidler for at forebygge komplikationer og lindre dine symptomer
- overvåge dig
- ikke give dig den næste dosis ZYNYZ
- stoppe din behandling eller
- gøre infusionen langsommere eller stoppe den, afhængigt af sværhedsgraden af bivirkningen, hvis du får en infusionsrelateret reaktion, mens du får ZYNYZ.

Du skal være opmærksom på, at ovennævnte symptomer **nogle gange optræder med forsinkelse** og kan forekomme uger eller måneder efter din sidste dosis.

**Komplikationer i form af afstødning af et transplanteret massivt organ**, herunder *graft-versus-host-sygdom*, hos patienter, som har fået en knoglemarvstransplantation (stamcelletransplantation) med brug af donorstamceller, kan medføre døden.

De kan forekomme ved transplantation enten før eller efter behandling med ZYNYZ. Din læge vil overvåge dig for disse komplikationer.

### **Børn og unge**

ZYNYZ bør ikke gives til børn og unge under 18 år, da det ikke er blevet undersøgt hos denne patientgruppe.

### **Brug af andre lægemidler sammen med ZYNYZ**

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler. Dette gælder især lægemidler, som undertrykker immunsystemet, som for eksempel kortikosteroider, som kan forstyrre virkningen af ZYNYZ. Når du er begyndt at få behandling med ZYNYZ, vil din læge måske ordinere kortikosteroider for at lindre eventuelle bivirkninger, du måtte få under behandlingen. Dette vil ikke påvirke lægemidlets virkning.

### **Prævention**

Kvinder, der kan blive gravide, skal bruge sikker prævention under behandlingen og i mindst 4 uger efter den sidste dosis af ZYNYZ.

### **Graviditet**

**Du må ikke få ZYNYZ, hvis du er gravid**, medmindre lægen udtrykkeligt tilråder det. ZYNYZ kan skade eller dræbe dit ufødte barn. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du får dette lægemiddel.

### **Amning**

Det er ukendt, om ZYNYZ går over i modermælken. En risiko for de ammede nyfødte børn/spædbørn kan ikke udelukkes. Spørg lægen til råds, hvis du ammer.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

ZYNYZ kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du føler dig træt, må du ikke føre motorkøretøj eller bruge maskiner, før du har fået det bedre.

### **ZYNYZ indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. Før du får ZYNYZ, blandes lægemidlet dog med en opløsning, som kan indeholde natrium. Fortæl det til lægen, hvis du er på saltfattig kost.

## **3. Sådan får du ZYNYZ**

Du vil få ZYNYZ på hospitalet under tilsyn af en læge med erfaring i kræftbehandling.

Den anbefalede dosis af ZYNYZ er 500 mg hver 4. uge.

Din læge vil give dig ZYNYZ som drop i en blodåre (intravenøs infusion), hvilket vil tage ca. 30 minutter.

Din læge vil beslutte, hvor mange behandlinger du skal have.

### **Hvis du udebliver fra en aftale, hvor du skulle få ZYNYZ**

Det er meget vigtigt, at du får alle doser af dette lægemiddel. Kontakt din læge eller hospitalet med det samme for at aftale en ny tid.

### **Hvis du holder op med at få ZYNYZ**

Hvis du holder op med at få behandlingen, vil virkningen af lægemidlet måske fortage sig. Du må ikke holde op med at få ZYNYZ uden din læges godkendelse.

### **Patientkort**

Der står vigtige oplysninger fra denne indlægsseddel på det patientkort, som du har fået af din læge. Det er vigtigt, at du gemmer patientkortet og viser det til din partner eller dine omsorgspersoner.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om vedrørende din behandling.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. ZYNYZ kan have alvorlige bivirkninger, som i visse tilfælde kan blive livstruende og kan være dødelige. Disse bivirkninger kan forekomme når som helst under behandlingen, eller endda efter at din behandling er afsluttet. Du kan få mere end én bivirkning ad gangen (se afsnit 2, "Advarsler og forsigtighedsregler" for symptomer).

**Fortæl det straks til din læge**, hvis du får en eller flere af følgende **alvorlige bivirkninger**:

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- lungebetændelse (*pneumonitis*)
- tarmbetændelse inflammation(*colitis*)
- leverbetændelse (*hepatitis*)
- levercelleskade (*hepatocellulær skade*)
- pludselig nyreskade (*akut nyresvigt*)
- nyresvigt
- infusionsrelaterede reaktioner, som kan medføre symptomer som for eksempel kulderystelser, rystelser eller feber, kløe eller udslæt, rødt eller hævet ansigt, åndenød eller hvæsende vejrtrækning, svimmelhed eller kvalme

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- betændelse i hypofysen i bunden af hjernen (*hypofysitis*)
- syre i blodet, som skyldes diabetes (*diabetisk ketoacidose*)
- nerveskader, som forårsager følelsesløshed og svaghed (*polyneuropati*)
- nerve i klemme på grund af beskadigelse af nerveroden i ryggraden (*radikulopati*)
- beskadigelse af nerver i strubehovedet, som bruges til at trække vejret, synke og tale (*stemmebåndsparyse*)
- øjenbetændelse (*uveitis*)
- hornhindebetændelse eller betændelse i det klare væv på forsiden af øjnene (*keratitis*)
- betændelse i den hinde, der omslutter hjertet, hvilket ofte giver skarpe smerter i brystet (*perikarditis*)
- betændelse i hjertemusklen (*myokarditis*)
- betændelse i bugspytkirtlen (*pankreatitis*)

**Andre bivirkninger** kan forekomme med følgende hyppigheder:

**Meget almindelige** (kan forekomme hos over 1 ud af 10 personer):

- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)
- nedsat appetit
- diarré
- kvalme
- forstoppelse
- udslæt
- kløende hud (*pruritus*)
- ledsmerter (*artragi*)
- udmattelse
- feber (*pyreksi*)

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- underaktiv skjoldbruskkirtel (*hypothyroidisme*)
- overaktiv skjoldbruskkirtel (*hypertyroidisme*)
- unormal følelse, som for eksempel prikken eller følelsesløshed i hænder eller fødder (*paræstesi*)

- forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet, herunder alaninaminotransferase, aspartataminotransferase
- forhøjede niveauer af bilirubin i blodet
- forhøjede niveauer af kreatinin i blodet
- forhøjede niveauer af thyroideastimulerende hormon
- forhøjede niveauer af amylase, som er et enzym, der nedbryder stivelse
- forhøjede niveauer af lipase, som er et enzym, der nedbryder fedt

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- nedsat udskillelse af hormoner, der produceres af binyrerne (*adrenal insufficiens*)
- betændelse i skjoldbruskkirtlen (*thyroiditis*)
- betændelse i galdegangene (*kolangitis*)
- forhøjede niveauer af bilirubin i blodet, som medfører gulfarvning af øjnene og huden (*hyperbilirubinæmi*)
- betændelse i led (*arthritis*)
- betændelse i muskler (*myositis*)
- betændelse i vævet mellem muskler og hud, som medfører hævelser af huden (*eosinofil fasciitis*)
- betændelse i musklerne, som medfører smerter eller stivhed (*reumatisk polymyalgi*)
- nedsat niveau af thyroideastimulerende hormon i blodet

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Du vil få ZYNYZ på hospitalet, og sundhedspersonalet vil have ansvaret for opbevaring af lægemidlet.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter klargøring kan infusionsvæsken opbevares i op til 24 timer ved 2 °C - 8 °C eller 8 timer ved 20 °C - 25 °C, fra klargøring til afslutning af infusionen.

Ikke anvendt lægemiddel må ikke gemmes med henblik på genbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### ZYNYZ indeholder:

- Aktivt stof: retifanlimab.  
Én ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 25 mg retifanlimab.  
Ét hætteglas med 20 ml koncentrat indeholder 500 mg retifanlimab.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumacetat trihydrat (E262), iseddike (E260), saccharose, polysorbat 80 (E433), vand til injektionsvæsker. Se afsnit 2, "ZYNYZ indeholder natrium".

### Udseende og pakningsstørrelser

ZYNYZ er et klart til let opaliserende, farveløst til svagt gult koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Det fås i en pakning med 1 hætteglas af glas med 20 ml koncentrat.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

### Denne indlægsseddel blev senest ændret

### Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

### Klargøring og administration

- Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning forud for administration. Retifanlimab er en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning uden synlige partikler. Kassér hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder synlige partikler.
- Hætteglasset må ikke omrystes.
- Træk 20 ml (500 mg) retifanlimab-koncentrat op fra hætteglasset, og overfør det til en intranevøs infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning eller glukose 50 mg/ml (5%) injektionsvæske, opløsning for at klargøre en fortyndet opløsning med en endelig koncentration mellem 1,4 mg/ml og 10 mg/ml. Anvend en infusionspose af polyvinylchlorid (PVC) og di-2-ethylhexylphthalat (DEHP), polyolefincopolymer, polyolefin med polyamid eller ethylenvinylacetat.
- Bland den fortyndede opløsning ved at vende posen forsigtigt på hovedet. Omryst ikke infusionsposen.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den fortyndede opløsning bruges, så snart den er klargjort. Hvis den ikke bruges straks, er kemisk og fysisk stabilitet i brug blevet påvist:
  - 8 timer ved stuetemperatur (20 °C - 25 °C) (inklusive infusionstid).  
ELLER
  - 24 timer i køleskab (2 °C - 8 °C). Hvis den fortyndede opløsning opbevares i køleskab, skal den akklimatiseres til stuetemperatur før administration. Den fortyndede opløsning skal administreres inden for 4 timer (inklusive infusionstid), når den er taget ud af køleskabet. Må ikke nedfryses.

- Kassér den fortyndede opløsning, hvis den er misfarvet eller indeholder fremmedlegemer, bortset fra spormængder af gennemsigtige til hvide partikler.
- Administrer retifanlimab-opløsningen via intravenøs infusion over en periode på 30 minutter vha. et sterilt, ikke-pyrogen, lavt proteinbindende 0,2 µm til 5 µm in-line- eller add-on-filter af polyethersulfon, polyvinylidenfluorid eller celluloseacetat eller et 15 µm in-line- eller add-on-meshfilter.
- Der må ikke administreres andre lægemidler samtidigt via den samme infusionslange.

#### Bortskaffelse

- Retifanlimab er kun til engangsbrug. Eventuelt ikke anvendt indhold i hætteglasset skal bortskaffes.
- Ikke anvendt lægemiddel samt indhold heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.