

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYNYZ 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 500 mg Retifanlimab.

Jeder ml Konzentrat enthält 25 mg Retifanlimab.

Retifanlimab ist ein humanisierter, monoklonaler Immunglobulin G4 (IgG4)-Antikörper, der gegen *programmed cell death* Rezeptor 1 (PD-1) gerichtet ist, der mittels rekombinanter DNA Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) in Zellsuspensionskulturen hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis leicht schillernde, farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 5,1 und einer Osmolalität zwischen 275 und 355 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ZYNYZ wird angewendet als Monotherapie zur Erstbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem Merkelzell-Karzinom (MCC), das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem in der Behandlung von Krebs erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt alle 4 Wochen 500 mg Retifanlimab, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten. Die Behandlung sollte bis zu 2 Jahre fortgesetzt werden und nur bei einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität abgebrochen werden.

Dosisanpassungen

Eine Dosissteigerung oder -reduzierung von Retifanlimab ist nicht angezeigt.

Die empfohlenen Dosisanpassungen zum Umgang mit immunbedingten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen

Nebenwirkung	Schweregrad^a	Dosisanpassung
Pneumonitis	Grad 2	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 zurückgebildet haben.
	Grad 3 oder 4	Endgültig absetzen.
Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 zurückgebildet haben.
	Grad 3, rezidivierend oder Grad 4	Endgültig absetzen.
Hepatitis ohne Tumorbefall der Leber ODER Erhöhtes Gesamtbilirubin	Grad 3 mit AST oder ALT größer als 3, aber nicht mehr als das 8-fache des ULN ODER TB steigt auf mehr als das 1,5- und bis zum 3-fachen des ULN	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben. Endgültig absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden keine Besserung eintritt oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden nicht auf weniger als 10 mg/Tag (oder Äquivalent) verringert werden kann.
	Grad 4 mit AST- oder ALT-Anstieg auf mehr als das 8-fache des ULN ODER TB größer als das 3-fache des ULN	Endgültig absetzen.
Hepatitis mit Tumorbefall der Leber ODER Erhöhtes Gesamtbilirubin	Grad 3 mit AST oder ALT mehr als dem 5- und bis zum 10-fachen des ULN ODER TB größer als 1,5, aber nicht mehr als das 3-fache des ULN	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben. Endgültig absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden keine Besserung eintritt oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden nicht auf weniger als 10 mg/Tag (oder Äquivalent) verringert werden kann.
	Grad 4 mit AST- oder ALT-Anstieg auf mehr als das 10-fache des ULN ODER TB größer als das 3-fache des ULN	Endgültig absetzen.

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
Endokrinopathien <ul style="list-style-type: none"> • Nebenniereninsuffizienz • Hypothyreose • Hyperthyroidismus • Diabetes mellitus Typ 1 • Hyperglykämie • Hypophysitis 	Nebenniereninsuffizienz Grad 2	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben oder anderweitig klinisch stabil sind.
	Nebenniereninsuffizienz, Grad 3 oder 4	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben. Endgültig absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden keine Besserung eintritt oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden nicht auf weniger als 10 mg/Tag (oder Äquivalent) verringert werden kann.
	Hypothyreose, Grad 3 oder 4	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben oder anderweitig klinisch stabil sind.
	Hyperthyroidismus, Grad 3 oder 4	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben oder anderweitig klinisch stabil sind.
	Diabetes mellitus Typ 1, Grad 3 oder 4 (oder Hyperglykämie)	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben oder anderweitig klinisch stabil sind.
	Hypophysitis Grad 2 (asymptomatisch)	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben. Kann nach einer eingestellten Hormonersatztherapie wieder aufgenommen werden.
	Hypophysitis Grad 2 (symptomatisch z. B. Kopfschmerzen, Sehstörungen)	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben. Kann nach Einstellung durch eine Hormonersatztherapie wieder aufgenommen werden, wenn dies angezeigt ist und die Steroide ausgeschlichen wurden.
	Hypophysitis Grad 3 oder 4 (symptomatisch)	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben. Endgültig absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden keine Besserung

Nebenwirkung	Schweregrad^a	Dosisanpassung
		eintritt oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden nicht auf weniger als 10 mg/Tag (oder Äquivalent) verringert werden kann.
Nephritis mit Nierenfunktionsstörung	Kreatinin im Blut erhöht, Grad 2	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben.
	Kreatinin im Blut erhöht Grad 3 oder 4	Endgültig absetzen. ^b
Nebenwirkungen der Haut	Grad 3 oder Verdacht auf SJS oder Verdacht auf TEN	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben.
	Anhaltend Grad 2 (≥ 2 Wochen) Grad 4 oder bestätigte SJS oder bestätigte TEN	Endgültig absetzen.
Myokarditis	Bestätigt, Grad 2, 3 oder 4	Endgültig absetzen.
Andere immunbedingte Nebenwirkungen (einschließlich Myositis, Enzephalitis, demyelinisierende Neuropathie, Guillain-Barré-Syndrom, Sarkoidose, autoimmune hämolytische Anämie, Pankreatitis, Uveitis, diabetische Ketoazidose, Arthralgie)	Grad 3	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben.
	Grad 4	Endgültig absetzen.
Anhaltende immunbedingte Nebenwirkungen von Grad 2 oder 3 (außer Endokrinopathien)	Grad 2 oder 3 (≥ 12 Wochen nach der letzten Dosis)	Endgültig absetzen.
	Rezidivierend Grad 3 oder 4 Rezidivierende Pneumonitis Grad 2	
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 1	Unterbrechen oder die Infusionsgeschwindigkeit verringern.
	Grad 2	Erstes Auftreten: Infusion unterbrechen und mit 50 % der ursprünglichen Geschwindigkeit wieder aufnehmen, wenn die Symptome innerhalb von 1 Stunde verschwinden.
		Spätere Vorkommnisse: Nach der empfohlenen Prophylaxe endgültig absetzen.
	Grad 3	Endgültig absetzen.

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
		Reagiert der Patient rasch auf eine symptomatische Behandlung und/oder auf eine kurze Unterbrechung der Infusion, muss Retifanlimab nicht endgültig abgesetzt werden.
	Grad 4	Endgültig absetzen.

AST = Aspartataminotransferase; ALT = Alaninaminotransferase; ULN = oberer Normwert;

TB = Gesamtbilirubin; SJS = *Stevens-Johnson-Syndrom*; TEN = toxische epidermale Nekrolyse.

^a Einstufung der Toxizität gemäß den *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5* des National Cancer Institute (NCI).

^b Endgültiges Absetzen nur dann, wenn Retifanlimab direkt an der Nierentoxizität beteiligt ist.

Patientenkarte

Alle Ärzte, die ZYNYZ verschreiben, sollten mit der Patientenkarte vertraut sein und die Patienten darüber informieren, was zu tun ist, wenn sie ein Symptom einer immunbedingten Nebenwirkung feststellen. Die Patientenkarte wird jedem Patienten ausgehändigt, der mit Retifanlimab behandelt wird.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten ab 65 Jahren erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine ausreichenden Daten für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin Clearance < 30 ml/min) und keine Daten für Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium vor, so dass keine Dosierungsempfehlung gegeben werden kann (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine ausreichenden Daten für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung und keine Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor, so dass keine Dosierungsempfehlung gegeben werden kann (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Retifanlimab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Merkelzell-Karzinom.

Art der Anwendung

ZYNYZ ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss verdünnt und als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht werden.

ZYNYZ darf nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

ZYNYZ darf nur über einen intravenösen Zugang mit einem sterilen Leitungs- oder Aufsetzmembranfilter aus nicht-pyrogenem, Polyethersulfon mit geringer Proteinbindung, Polyvinylidenfluorid oder Celluloseacetat mit einer Porengröße von 0,2 µm bis 5 µm oder mit einem Drahtgewebefilter mit einer Filterfeinheit von 15 µm als Leitungs- oder Aufsetzfilter verabreicht

werden. Andere Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig über dasselbe Infusionssystem verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunbedingte Nebenwirkungen

Bei Patienten, die mit Retifanlimab behandelt werden, können immunbedingte Nebenwirkungen auftreten, die schwer oder tödlich sein können. Die immunbedingten Nebenwirkungen können in jedem Organ oder Gewebe auftreten und mehr als ein Organsystem gleichzeitig betreffen. Auch wenn immunbedingte Nebenwirkungen in der Regel während der Behandlung auftreten, können die Symptome auch nach dem Absetzen der Behandlung auftreten. Wichtige, immunbedingte Nebenwirkungen, die in diesem Abschnitt aufgeführt sind, umfassen nicht alle möglichen immunbedingten Nebenwirkungen.

Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von immunbedingten Nebenwirkungen ist für die sichere Anwendung von Retifanlimab unerlässlich. Die Patienten sollten auf Symptome und Anzeichen von immunbedingten Nebenwirkungen überwacht werden. Die Blutwerte, einschließlich Leber- und Schilddrüsenfunktionsuntersuchungen, sollten zu Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden. Bei Verdacht auf immunbedingte Nebenwirkungen sollte, zur Bestätigung der Ätiologie bzw. damit andere Ursachen ausgeschlossen werden können, eine angemessene Bewertung einschließlich der Konsultation eines Facharztes durchgeführt werden.

Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Retifanlimab ausgesetzt oder endgültig abgesetzt werden und Kortikosteroide (1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent) oder ein anderes geeignetes Arzneimittel verabreicht werden. Nach einer Besserung auf Grad ≤ 1 sollte das Ausschleichen des Kortikosteroid eingeleitet und mindestens einen Monat lang fortgesetzt werden (siehe Tabelle 1).

Immunbedingte Pneumonitis

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Pneumonitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Der Verdacht auf Pneumonitis sollte durch radiologische Bildgebung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Die Patienten sollten durch Dosisanpassung bei der Retifanlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Tabelle 1).

Immunbedingte Kolitis

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Kolitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und durch Dosisanpassung bei der Retifanlimab-Therapie und mit Antidiarrhoika sowie Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Tabelle 1).

Immunbedingte Hepatitis

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Hepatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten vor und regelmäßig während der Behandlung auf abnorme

Lebertests überwacht werden, wenn dies aufgrund der klinischen Bewertung angezeigt ist, und durch Dosisanpassung der Retifanlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Tabelle 1). Bei Hepatitis Grad 1 sollte die Überwachung der Leberwerte auf zweimal pro Woche erhöht werden, bis die Leberwerte wieder den Ausgangswert erreichen.

Immunbedingte Endokrinopathien

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingten Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyroidismus, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis und diabetische Ketoazidose berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf abnormale Schilddrüsenfunktion und auf Cortisol überwacht werden, wenn dies aufgrund von Symptomen und/oder sinkendem schilddrüsenstimulierendem Hormon angezeigt ist.

Hypothyreose und Hyperthyroidismus

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Hypothyreose und Hyperthyroidismus (einschließlich Thyroiditis) berichtet. Immunbedingte Hypothyreose und Hyperthyroidismus (einschließlich Thyroiditis) sollten durch Änderungen der Retifanlimab-Therapie gemäß den Empfehlungen in Tabelle 1 behandelt werden.

Hypophysitis

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Hypophysitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis überwacht und je nach klinischer Indikation durch Änderungen der Retifanlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden sowie Hormonsubstitution behandelt werden (siehe Tabelle 1).

Nebenniereninsuffizienz

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Nebenniereninsuffizienz berichtet. Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht und je nach klinischer Indikation mit Kortikosteroiden und Hormonsubstitution behandelt werden (siehe Tabelle 1).

Diabetes mellitus Typ 1

Bei Patienten, die mit PD-1-Hemmern behandelt wurden, wurden Fälle von immunbedingtem Diabetes mellitus Typ 1 beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden, sofern dies aufgrund der klinischen Bewertung angezeigt ist, und mit oralen Antidiabetika oder Insulin und durch Änderungen der Retifanlimab-Therapie behandelt werden (siehe Tabelle 1).

Immunbedingte Nephritis

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Nephritis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Veränderungen der Nierenfunktion überwacht und durch Änderungen der Retifanlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunbedingte Hautreaktionen

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingten Hautreaktionen, wie toxische epidermale Nekrolyse, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt werden, wurden Fälle von *Stevens-Johnson-Syndrom* berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Hautreaktionen überwacht werden. Immunbedingte Hautreaktionen sollten gemäß den Empfehlungen in Tabelle 1 behandelt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Retifanlimab bei einem Patienten in Betracht gezogen wird, der bei einer früheren Behandlung mit anderen Checkpoint-Inhibitoren eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung der Haut gezeigt hat.

Andere immunbedingte Nebenwirkungen

Fälle klinisch bedeutsamer, immunbedingter Nebenwirkungen wurden bei Patienten, die in klinischen Studien mit Retifanlimab behandelt wurden, berichtet, einschließlich: Uveitis, Arthritis, Myositis, demyelinisierender Polyneuropathie (z. B. *Guillain-Barré-Syndrom*), Pankreatitis und Myokarditis (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von immunbedingten Nebenwirkungen überwacht und durch Änderungen bei der Retifanlimab-Therapie, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, behandelt werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Wie bei jedem therapeutischen Protein kann Retifanlimab infusionsbedingte Reaktionen hervorrufen, von denen einige schwer sein können. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen überwacht werden. Je nach Schwere der Reaktion und dem Ansprechen auf die Behandlung sollte die Behandlung mit Retifanlimab unterbrochen oder die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt oder die Behandlung endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine Prämedikation mit einem fiebersenkenden Mittel und/oder einem Antihistaminikum sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die in der Vergangenheit klinisch signifikante Reaktionen auf Infusionen mit therapeutischen Proteinen gezeigt haben (siehe Abschnitt 4.8).

Transplantationsbedingte Nebenwirkungen

Abstoßung von transplantierten soliden Organen

Nach der Markteinführung von Patienten, die mit PD1-Inhibitoren behandelt wurden, wurden Fälle von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen berichtet. Die Behandlung mit Retifanlimab kann das Risiko einer Abstoßung bei Empfängern von Transplantaten solider Organe erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen einer Behandlung mit Retifanlimab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Komplikationen bei der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT)

Bei Patienten, die vor oder nach einer Behandlung mit einem PD-1/PD-L1-blockierenden Antikörper eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) erhalten (haben), können tödliche und andere schwerwiegende Komplikationen auftreten. Zu den transplantationsbedingten Komplikationen gehört das hyperakute *Graft-versus-Host-Syndrom* (GvHS), akutes GvHS, chronisches GvHS, hepatische Venenokklusionskrankheit nach Konditionierung mit reduzierter Intensität und febrile Syndrome (ohne identifizierte infektiöse Ursache), die einer Steroidbehandlung bedürftig sind. Diese Komplikationen können trotz einer Interventionstherapie zwischen der PD-1/PD-L1-Blockade und der allogenen HSCT auftreten. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von transplantationsbedingten Komplikationen überwacht werden; es kann ein sofortiges Eingreifen erforderlich sein. Der Nutzen und die Risiken einer Behandlung mit einem PD-1/PD-L1-blockierenden Antikörper vor oder nach einer allogenen HSCT muss abgewogen werden.

Aus dem klinischen Entwicklungsprogramm ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgendem Status wurden aus dem klinischen Programm ausgeschlossen: *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) Baseline Performance Score ≥ 2 ; symptomatische Metastasen des zentralen Nervensystems; vorherige Immuntherapie oder Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie mit Immunsuppressiva erforderte; andere maligne Erkrankungen innerhalb der letzten 3 Jahre in der Vorgeschichte; Organtransplantation; oder aktive Hepatitisinfektion. Patienten mit nicht eingestellter HIV-Infektion (CD4+-Zahl < 300 Zellen/ μ l, nachweisbare Viruslast oder nicht unter hochaktiver antiretroviraler Therapie) wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Retifanlimab wurden keine formalen pharmakokinetischen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Da Retifanlimab durch Katabolismus aus dem Blutkreislauf ausgeschieden wird, sind keine metabolischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Retifanlimab, mit Ausnahme von physiologischen Dosen systemischer Kortikosteroide (≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent), sollte wegen ihrer potenziellen Interferenz mit der pharmakodynamischen Aktivität und Wirksamkeit von Retifanlimab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Retifanlimab zur Behandlung immunbedingter Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4) eingesetzt werden.

Es ist nicht zu erwarten, dass Retifanlimab Objekt oder Verursacher von Arzneimittelwechselwirkungen ist, an denen Wirkstofftransporter oder CYP-Enzyme beteiligt sind.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und mindestens bis zu 4 Monate nach der letzten Dosis Retifanlimab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Retifanlimab bei Schwangeren vor. Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität an Tieren mit Retifanlimab durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Hemmung des PD-1/PD-L1-Signalwegs zu einem erhöhten Risiko einer immunvermittelten Abstoßung des sich entwickelnden Fötus führen kann, was den Tod des Fötus zur Folge hat. Daher kann Retifanlimab aufgrund seines Wirkmechanismus den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird. Es ist bekannt, dass menschliche IgG4-Immunglobuline plazentagängig sind; daher kann Retifanlimab von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden. Die Anwendung von ZYNYZ während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Retifanlimab bzw. Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Retifanlimab bzw. Metabolite beim Tier in die Milch übergehen.

Es ist bekannt, dass menschliche IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen werden, wobei die Konzentration bald auf niedrige Werte abfällt; daher kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Für diesen begrenzten Zeitraum muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Retifanlimab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Retifanlimab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. Danach könnte Retifanlimab während der Stillzeit eingesetzt werden, wenn dies klinisch erforderlich ist.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die möglichen Auswirkungen von Retifanlimab auf die Fruchtbarkeit vor. Es wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren zur Bewertung der Auswirkungen von Retifanlimab auf die Fruchtbarkeit durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ZYNYZ hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wegen möglicher Nebenwirkungen wie Ermüdung/ Fatigue (siehe Abschnitt 4.8) sollte den Patienten geraten werden, beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen, bis sie sicher sind, dass Retifanlimab keine negativen Auswirkungen auf sie hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei Retifanlimab traten immunbedingte Nebenwirkungen auf. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich der schweren, klangen nach Einleitung einer angemessenen medizinischen Therapie oder nach Absetzen von Retifanlimab ab (siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Ermüdung/ Fatigue (35,4 %), Ausschlag (18,8 %), Diarrhö (18,6 %), Anämie (16,2 %), Pruritus (15,9 %), Arthralgie (13,3 %), Obstipation (13,3 %), Übelkeit (13,3 %), Fieber (13,1 %) und Appetit vermindert (12,6 %). Bei 11,7 % der Patienten traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf; bei den meisten schwerwiegenden Nebenwirkungen handelte es sich um immunbedingte Nebenwirkungen.

Bei 8 % der Patienten wurde ZYNYZ aufgrund von Nebenwirkungen endgültig abgesetzt; meistens handelte es sich um immunbedingte Ereignisse.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Retifanlimab wurde bei 452 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Malignomen untersucht, die alle 4 Wochen die empfohlene Dosis von 500 mg erhielten, einschließlich 107 Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem lokal fortgeschrittenem MCC. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 5,4 Monate (Spanne 1 Tag - 27 Monate). Die unten aufgeführten Häufigkeiten basieren auf allen gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, unabhängig von der Bewertung der Kausalität durch den Prüfer.

Diese Reaktionen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Retifanlimab behandelt wurden (N = 452)

Systemorganklasse	Häufigkeit für alle Grade	Häufigkeit für Grad 3 - 4
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Anämie ^a	Häufig Anämie ^a
Endokrine Erkrankungen	Häufig Hypothyreose Hyperthyroidismus Gelegentlich Nebenniereninsuffizienz Thyroiditis ^b Hypophysitis Diabetes mellitus Typ 1 ^c	Gelegentlich Nebenniereninsuffizienz Hypophysitis Diabetes mellitus Typ 1 ^c
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Appetit vermindert	Gelegentlich Appetit vermindert

Systemorganklasse	Häufigkeit für alle Grade	Häufigkeit für Grad 3 - 4
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Parästhesie Gelegentlich Polyneuropathie ^d Radikulopathie Stimmbandlähmung	Gelegentlich Polyneuropathie ^d Radikulopathie
Augenerkrankungen	Gelegentlich Uveitis ^e Keratitis	Gelegentlich Uveitis ^e
Herzkrankungen	Gelegentlich Perikarditis Myokarditis	Gelegentlich Myokarditis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Pneumonitis ^f	Gelegentlich Pneumonitis ^f
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Diarrhö Übelkeit Obstipation Häufig Kolitis ^g Gelegentlich Pankreatitis	Gelegentlich Diarrhö Pankreatitis Kolitis ^g
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig Hepatozelluläre Schädigung Hepatitis ^h Gelegentlich Hyperbilirubinämie Cholangitis	Gelegentlich Hepatitis ^h Hepatozelluläre Schädigung Cholangitis Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig Ausschlag ⁱ Pruritus	Häufig Ausschlag ⁱ
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig Arthralgie Gelegentlich Arthritis ^j Myositis Eosinophile Fasciitis Polymyalgia rheumatica	Gelegentlich Arthralgie Arthritis ^j Myositis Eosinophile Fasciitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig Akute Nierenschädigung Nierenversagen Gelegentlich Tubulo-interstitielle Nephritis	Gelegentlich Akute Nierenschädigung Tubulo-interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Ermüdung (Fatigue) ^k Fieber Gelegentlich Tubulo-interstitielle Nephritis	Häufig Ermüdung (Fatigue) ^k Gelegentlich Fieber

Systemorganklasse	Häufigkeit für alle Grade	Häufigkeit für Grad 3 - 4
Untersuchungen	Häufig Transaminasen erhöht ^l Kreatinin im Blut erhöht Amylase erhöht Lipase erhöht Bilirubin im Blut erhöht Thyreotropin im Blut erhöht Gelegentlich Thyreotropin im Blut erniedrigt	Häufig Transaminasen erhöht ^l Gelegentlich Bilirubin im Blut erhöht Lipase erhöht Kreatinin im Blut erhöht Amylase erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^m	Gelegentlich Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^m

^a Einschließlich Anämie, Eisenmangelanämie, Anämie aufgrund einer malignen Erkrankung und Vitamin-B₁₂-Mangelanämie

^b Einschließlich Thyroiditis und Immunthyreoiditis

^c Einschließlich diabetischer Ketoazidose

^d Einschließlich Polyneuropathie und demyelinisierender Polyneuropathie

^e Einschließlich Uveitis und Iritis

^f Einschließlich Pneumonitis, interstitieller Lungenerkrankung, organisierender Pneumonie und Lungeninfiltration

^g Einschließlich Kolitis und immunvermittelter Enterokolitis

^h Einschließlich Hepatitis und Autoimmunhepatitis

ⁱ Einschließlich Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, erythematösem Hautausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, Dermatitis, Psoriasis, makulösem Ausschlag, Ausschlag papulös, lichenoider Keratose, Ausschlag pustulös, bullöse Dermatitis, palmar-plantarem Erythrodyseasthesie-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und toxischer Hautausschlag

^j Einschließlich Arthritis und Polyarthritis

^k Einschließlich Asthenie und Ermüdung (Fatigue)

^l Einschließlich erhöhten Transaminasen, erhöhter Alanin-Aminotransferase und erhöhter Aspartat-Aminotransferase

^m Einschließlich Arzneimittelüberempfindlichkeit und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die im Folgenden beschriebenen ausgewählten Nebenwirkungen basieren auf der Sicherheit von Retifanlimab in einer gepoolten Sicherheitspopulation von 452 Patienten mit fortgeschrittenen soliden bösartigen Tumoren, einschließlich Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem lokal fortgeschrittenem MCC. Die Behandlungsrichtlinien für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Immunbedingte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)

Immunbedingte Pneumonitis

Eine immunbedingte Pneumonitis trat bei 3,1 % der mit Retifanlimab behandelten Patienten auf, einschließlich 1,3 % der Patienten mit Grad 2, 0,9 % der Patienten mit Grad 3 und 0,2 % der Patienten mit Grad 5. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Pneumonitis betrug 100 Tage (Spanne 43 - 673 Tage). Pneumonitis führte bei 0,2 % der Patienten zum Absetzen von Retifanlimab. 71,4 % der Patienten mit Pneumonitis erhielten systemische Kortikosteroide. Die Pneumonitis klang bei 78,6 % der Patienten ab, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 37 Tage betrug (Spanne 9 - 104 Tage).

Immunbedingte Kolitis

Eine immunbedingte Kolitis trat bei 2,7 % der mit Retifanlimab behandelten Patienten auf, einschließlich 1,1 % der Patienten mit Grad 2, 0,4 % der Patienten mit Grad 3 und 0,2 % der Patienten mit Grad 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Kolitis betrug 165,5 Tage (Spanne 11 - 749 Tage). Kolitis führte bei 0,9 % der Patienten zum Absetzen von Retifanlimab. 75 % der Patienten mit Kolitis erhielten systemische Kortikosteroide und 8,3 % ein anderes

Immunsuppressivum (Infliximab). Bei 66,7 % der Patienten bildete sich die Kolitis zurück, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 83,5 Tage betrug (Spanne 15 - 675 Tage).

Immunbedingte Nephritis

Eine immunbedingte Nephritis trat bei 2 % der mit Retifanlimab behandelten Patienten auf, darunter 0,4 % Patienten mit Grad 2, 1,1 % Patienten mit Grad 3 und 0,4 % Patienten mit Grad 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nephritis betrug 176 Tage (Spanne 15 - 515 Tage). Nephritis führte bei 1,1 % der Patienten zum Absetzen von Retifanlimab. 66,7 % der Patienten mit Nephritis erhielten systemische Kortikosteroide. Bei 44,4 % der Patienten bildete sich die Nephritis zurück, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 22,5 Tage betrug (Spanne 9 - 136 Tage).

Immunbedingte Endokrinopathien

Eine Hypothyreose trat bei 10,2 % der mit Retifanlimab behandelten Patienten auf, darunter 4,9 % der Patienten mit Grad 2. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypothyreose betrug 88 Tage (Spanne von 1 bis 505 Tagen). Keines der Ereignisse führte zum Absetzen von Retifanlimab. Bei 32,6 % der Patienten bildete sich die Hypothyreose zurück, wobei die mediane Zeitspanne bis zur Rückbildung 56 Tage betrug (Spanne 2 - 224 Tage).

Hyperthyroidismus trat bei 5,8 % der mit Retifanlimab behandelten Patienten auf, darunter 2,7 % der Patienten mit Grad 2. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hyperthyreose betrug 55,5 Tage (Spanne 8 - 575 Tage). Keines der Ereignisse führte zum Absetzen von Retifanlimab. Der Hyperthyroidismus bildete sich bei 61,5 % der Patienten zurück, wobei die mediane Zeit bis zur Rückbildung 74 Tage betrug (Spanne 15 - 295 Tage).

Eine Hypophysitis trat bei 0,7 % der mit Retifanlimab behandelten Patienten auf, davon bei 0,4 % der Patienten mit Grad 2 und 0,2 % der Patienten mit Grad 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypophysitis betrug 308 Tage (Spanne 266 - 377 Tage). Eine Hypophysitis führte bei 0,2 % der Patienten zum Absetzen von Retifanlimab. Die Hypophysitis klang bei 33,3 % der Patienten nach 6 Tagen ab.

Eine Nebenniereninsuffizienz trat bei 0,9 % der mit Retifanlimab behandelten Patienten auf, darunter 0,4 % Patienten mit Grad 2 und 0,4 % Patienten mit Grad 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nebenniereninsuffizienz betrug 220,5 Tage (Spanne 146 - 275 Tage). Keines der Ereignisse führte zum Absetzen von Retifanlimab. Die Nebenniereninsuffizienz besserte sich bei 25 % der Patienten, wobei die Zeit bis zur Besserung 12 Tage betrug.

Diabetes mellitus Typ 1 in Form einer diabetischen Ketoazidose (Grad 3) trat bei 0,2 % der mit Retifanlimab behandelten Patienten auf. Die Zeit bis zum Auftreten einer diabetischen Ketoazidose betrug 284 Tage. Das Ereignis führte nicht zum Absetzen von Retifanlimab und verschwand innerhalb von 6 Tagen.

Immunbedingte Hepatitis

Eine immunbedingte Hepatitis trat bei 3,5 % der mit Retifanlimab behandelten Patienten auf, davon 0,9 % der Patienten mit Grad 2, 2,4 % der Patienten mit Grad 3 und 0,2 % der Patienten mit Grad 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hepatitis betrug 70,5 Tage (Spanne 8 - 580 Tage). Hepatitis führte bei 1,5 % der Patienten zum Absetzen von Retifanlimab. 81,3 % der Patienten mit Hepatitis erhielten systemische Kortikosteroide und 6,3 % ein anderes Immunsuppressivum (Mycophenolatmofetil). Die Hepatitis klang bei 56,3 % der Patienten ab, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 22 Tage betrug (Spanne 6 - 104 Tage).

Immunbedingte Hautreaktionen

Immunbedingte Hautreaktionen traten bei 9,5 % der mit Retifanlimab behandelten Patienten auf, davon 8 % der Patienten mit Grad 2, 1,1 % der Patienten mit Grad 3 und 0,2 % der Patienten mit Grad 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Hautreaktionen betrug 86 Tage (Spanne 2 - 589 Tage). Hautreaktionen führten bei 0,7 % der Patienten zum Absetzen von Retifanlimab. 32,6 % der Patienten mit Hautreaktionen erhielten systemische Kortikosteroide. Die Hautreaktionen klangen bei 72,1 % der Patienten ab, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 37 Tage betrug (Spanne 3 - 470 Tage).

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen traten bei 6,2 % der Patienten auf, darunter 2,2 % der Patienten mit Grad 2 und 0,4 % der Patienten mit Grad 3. Infusionsbedingte Reaktionen führten bei 0,4 % der Patienten zum Absetzen von Retifanlimab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine angemessene symptomatische Behandlung muss eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, PD-1/PD-L1 (*Programmed Cell Death-1*- Rezeptor/*Programmed Cell Death-Ligand-1*)-Inhibitoren. ATC-Code: L01FF10

Wirkmechanismus

Retifanlimab ist ein monoklonaler Immunglobulin G4 (IgG4) Antikörper, der an den *Programmed Cell Death-1*- Rezeptor (PD-1) bindet und dessen Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Die Bindung von PD-1 an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumorzellen und/oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können, führt zu einer Hemmung der T-Zellfunktionen wie Proliferation, Zytokinsekretion und zytotoxische Aktivität. Retifanlimab bindet an den Rezeptor PD-1, blockiert die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 und potenziert die Aktivität der T-Zellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Immunogenität

Antikörper gegen den Wirkstoff (*anti drug antibodies*, ADA) wurden nur selten nachgewiesen. Es wurden keine Hinweise auf Auswirkungen von ADA auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit festgestellt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Retifanlimab wurde in der POD1UM-Studie-201 untersucht, einer einarmigen, multiregionalen Open-Label-Studie, bei der Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem lokal fortgeschrittenem MCC teilnahmen, die zuvor kein systemisches Arzneimittel für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten. Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, einer schweren

Leber- oder Nierenfunktionsstörung, einer klinisch bedeutsamen Herzerkrankung, einer Organtransplantation in der Vorgeschichte oder einem *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance Score* (PS) ≥ 2 waren nicht zugelassen. Geeignet waren Patienten, die HIV-positiv waren, eine nicht nachweisbare Viruslast aufwiesen, eine CD4+-Zahl von ≥ 300 Zellen/ μ l hatten und eine antiretrovirale Therapie erhielten.

Die Patienten erhielten über maximal 2 Jahre alle 4 Wochen 500 mg Retifanlimab bis zum Fortschreiten der Krankheit oder inakzeptabler Toxizität. Die Bewertung der Wirksamkeit erfolgte im ersten Jahr der Behandlung alle 8 Wochen und danach alle 12 Wochen. Das wichtigste Ergebnis der Wirksamkeit, die bestätigte objektive Ansprechrates und die Dauer des Ansprechens, wurde von einem unabhängigen zentralen Prüfungsausschuss nach den Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren (RECIST) v1.1 bewertet. Das Ansprechen wurde über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten nachverfolgt.

Insgesamt wurden 101 Patienten auf die Wirksamkeit des Arzneimittels hin untersucht. Das Durchschnittsalter der teilnehmenden Patienten lag bei 71,1 Jahren (Spanne 38 - 90 Jahre), wobei 39 Patienten (39 %) 75 Jahre oder älter waren. 67,3 % der Patienten waren männlich, alle bis auf einen waren Kaukasier und der Leistungsstatus der *Eastern Cooperative Oncology Group* lag bei 0 (73,3 %) oder 1 (26,7 %). 37 % der Patienten gaben an, zuvor eine Strahlentherapie durchgeführt und 68,3 % sich zuvor einer Operation unterzogen zu haben. 90 % der Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung. Ein Patient war HIV-positiv. Die meisten der untersuchten Tumorproben (72,3 %) waren positiv auf das Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV).

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die mediane Dauer der Behandlung betrug 10,3 Monate (Spanne 1 Tag - 24,8 Monate).

Tabelle 3: Ergebnisse der POD1UM-Studie-201 zur Wirksamkeit bei Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem lokal fortgeschrittenem MCC

Endpunkt	ZYNYZ (n = 101)
Objektive Ansprechrates	
Objektive Ansprechrates (95 % KI)	53,5 % (43,3, 63,5)
Vollständiges Ansprechen	16,8 %
Partielles Ansprechen	36,6 %
Dauer des Ansprechens	
Median in Monaten (95 % KI)	25,3 (14,2, NE)
Minimum, Maximum (Monate)	1,1; 38,7+

KI = Konfidenzintervall; NE = nicht schätzbar; + bezeichnet ein noch anhaltendes Ansprechen.
Mediane Dauer der Nachbeobachtung: 17,6 Monate (Spanne 1,1 - 38,7 Monate).

Wirksamkeit und PD-L1/MCPyV-Status

Die klinische Aktivität wurde unabhängig vom PD-L1 oder MCPyV-Status beobachtet. Tabelle 4 fasst die objektiven Ansprechrates, nach Tumor-PD-L1-Expression und MCPyV-Status von MCC-Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten hatten, mit zentralen Biomarker-Ergebnissen der POD1UM201-Studie zusammen.

Tabelle 4: Objektive Ansprechraten nach Tumor-PD-L1-Expression und MCPyV-Status

	ZYNYZ Objektive Ansprechraten (95 % KI) n = 101
PD-L1-Expression^a bei einem Cut-Off-Wert von ≥ 1 %	
Positiv (n = 83)	57,8 % (46,5; 68,6)
Negativ oder fehlt (n = 18)	33,3 % (13,3; 59,0)
MCPyV-Status	
Positiv (n = 73)	52,1 % (40; 63,9)
Negativ, uneindeutig oder fehlt (n = 28)	57,1 % (37,2; 75,5)

MCPyV = Merkelzell-Polyomavirus.

^aDie PD-L1-Expression wurde durch IHC unter Verwendung der Interpretation des *Combined Positive Score* (CPS) bestimmt

Ältere Patienten

Von den 101 Patienten, die in der Wirksamkeitspopulation mit Retifanlimab behandelt wurden, waren 76,2 % (77/101) 65 Jahre oder älter, und 38,6 % (39/101) waren 75 Jahre oder älter. Die objektiven Ansprechraten in diesen Altersgruppen lagen bei 55,8 % (95 % KI: 44,1; 67,2) bzw. 48,7 % (95 % KI: 32,4; 65,2)

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ZYNYZ eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Bezug auf die Behandlung von MCC gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Retifanlimab wurde anhand einer populationspharmakokinetischen Analyse mit Konzentrationsdaten von 634 Patienten mit verschiedenen Krebsarten charakterisiert, die Retifanlimab in einer Dosierung von 1, 3, 10 mg/kg alle 2 Wochen, 375 mg alle 3 Wochen oder 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg oder 750 mg alle 4 Wochen erhielten. Die AUC (*Area under the curve*) war in dem untersuchten Dosisbereich dosisproportional. Das geometrische Mittel (CV%) von C_{max} und AUC im *Steady-State* für die empfohlene Dosis von 500 mg alle 4 Wochen betrug 193 mg/l (24,1 %) und 2190 Tag*mg/l (32,4 %).

Verteilung

Der geometrische Mittelwert (CV%) für das Verteilungsvolumen im *Steady-State* beträgt 6,1 l (20,2 %).

Biotransformation

Der Stoffwechselweg von Retifanlimab wurde nicht beschrieben. Es wird erwartet, dass Retifanlimab durch Proteinabbauprozesse katabolisiert wird.

Elimination

In den populationspharmakokinetischen Analysen wurde das geometrische Mittel (CV%) der *Clearance* von 0,314 l/Tag (36 %) geschätzt, ohne Berücksichtigung des zeitlich variierenden Teils der *Clearance*, mit einer Halbwertszeit von 14,6 Tagen (31,5 %) und 18,7 Tagen (28,7 %) nach der ersten Dosis bzw. im *Steady-State*.

Besondere Patientengruppen

Es wird nicht erwartet, dass die folgenden Faktoren klinisch wichtige Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Retifanlimab haben: Alter (Spanne 18 bis 94 Jahre), Gewicht (35 bis 133 kg), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit oder Tumormasse.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Auswirkungen von Nierenfunktionsstörungen auf die Clearance von Retifanlimab wurden anhand von populationspharmakokinetischen Analysen bei Patienten mit leichter (n = 277) oder mittelschwerer (n = 142) Nierenfunktionsstörung (eGFR zwischen 89 und 30 ml/min/1,73 m²; n = 419) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²; n = 200) untersucht. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Clearance von Retifanlimab festgestellt. Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor (n = 4, niedrigste eGFR 26,0 ml/min/1,73 m²). Retifanlimab wurde nicht bei Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium untersucht.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf die Clearance von Retifanlimab wurden anhand von populationspharmakokinetischen Analysen bei Patienten mit leichter (n = 78; TB > ULN bis 1,5 ULN oder AST > ULN) Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler (n = 555; TB und AST \leq ULN) Leberfunktion untersucht. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Clearance von Retifanlimab festgestellt. Es liegen nur begrenzte Daten für Patienten mit mäßiger (n = 1; TB zwischen dem 1,5- und 3,0-fachen des ULN und beliebiger AST) Leberfunktionsstörung vor. Retifanlimab wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (TB zwischen dem 3,0- und 10-fachen des ULN und jeder AST) untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Keine toxikologisch bedeutsamen Befunde wurden während einer 13 Wochen dauernden Studie beobachtet, bei denen Affen ausreichend über der klinischen Exposition der empfohlenen Dosis von 500 mg Retifanlimab alle 4 Wochen lagen.

Es wurden keine Studien zur Bewertung des Potenzials von Retifanlimab für Karzinogenität oder Genotoxizität durchgeführt.

Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bei Tieren wurden mit Retifanlimab nicht durchgeführt. Eine zentrale Funktion des PD-1/PD-L1-Signalwegs ist die Erhaltung der Schwangerschaft durch Aufrechterhaltung der mütterlichen Immuntoleranz gegenüber dem Fötus. In Schwangerschaftsmodellen bei Mäusen hat sich gezeigt, dass die Blockade der PD-L1-Signalübertragung die Toleranz gegenüber dem Fötus unterbricht und zu einem erhöhten Verlust des Fötus führt; zu den potenziellen Risiken der Verabreichung von Retifanlimab während der Schwangerschaft gehören daher erhöhte Raten von Schwangerschaftsabbrüchen oder Totgeburten. Wie in der Literatur berichtet, traten bei den Nachkommen dieser Tiere keine Fehlbildungen auf, die mit der Blockade der PD-1/PD-L1-Signalübertragung zusammenhängen; allerdings traten bei PD-1 und PD-L1-Knockout-Mäusen immunvermittelte Erkrankungen auf. Aufgrund des Wirkmechanismus von Retifanlimab kann die Exposition des Fötus gegenüber Retifanlimab das Risiko der Entwicklung von immunvermittelten Störungen oder einer Veränderung der normalen Immunantwort erhöhen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat (zur pH-Einstellung) (E 262)
Essigsäure 99 % (E 260)
Saccharose
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln und/oder Verdünnungsmitteln gemischt werden, außer mit den unter Abschnitt 6.6

aufgeführten. Andere Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig über denselben Infusionskatheter verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität wurde bei der Verwendung innerhalb von 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C und für 8 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C - 25 °C) nachgewiesen.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauer und die Aufbewahrungsbedingungen bei der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Durchstechflasche vom Typ I, mit einem mit FluroTec-beschichteten Chlorobutylgummistopfen mit Aluminiumdichtung und Kunststoff-Schutzkappe zum Abnehmen verschlossen, enthält 20 ml Konzentrat.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Anwendung

- Parenterale Arzneimittel sollten vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen unterzogen werden. Retifanimab ist eine klare bis leicht schillernde, farblose bis blassgelbe Lösung, frei von sichtbaren Partikeln. Die Durchstechflasche muss entsorgt werden, wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel zu sehen sind.
- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Es werden 20 ml (500 mg) Retifanimab-Konzentrat aus der Durchstechflasche entnommen und in einen Infusionsbeutel gefüllt, der 9 mg/ml Natriumchlorid (0,9 %) als Infusionslösung oder 50 mg/ml Glucose (5 %) als Infusionslösung enthält, um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration zwischen 1,4 mg/ml und 10 mg/ml herzustellen. Es werden Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid (PVC) und Di-2-Ethylhexylphthalat (DEHP), Polyolefin-Copolymer, Polyolefin mit Polyamid oder Ethylenvinylacetat verwendet.
- Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umschwenken mischen. Der Infusionsbeutel darf nicht geschüttelt werden.

- Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung nach ihrer Herstellung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, wurde die chemische und physikalische Stabilität folgendermaßen nachgewiesen:
 - 8 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C - 25 °C) (einschließlich Infusionszeit).
ODER
 - 24 Stunden bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C - 8 °C). Nach einer Aufbewahrung im Kühlschrank muss die verdünnte Lösung vor der Verabreichung auf Raumtemperatur gebracht werden. Die verdünnte Lösung muss innerhalb von 4 Stunden (einschließlich Infusionszeit), nachdem sie aus dem Kühlschrank genommen wurde, verabreicht werden. Nicht einfrieren.
- Die verdünnte Lösung ist zu verwerfen, wenn sie verfärbt ist oder Fremdpartikel, außer geringe Spuren durchsichtiger bis weißer Partikel, enthält.
- Die Retifanlimab-Lösung wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten mit einem sterilen Leitungs- oder Aufsetzmembranfilter aus nicht-pyrogenem, wenig-proteinbindendem Polyethersulfon, Polyvinylidenfluorid oder Celluloseacetat mit einer Porengröße von 0,2 µm bis 5 µm oder mit einem Drahtgewebefilter mit einer Filterfeinheit von 15 µm als Leitungs- oder Aufsetzfilter verabreicht.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden.

Entsorgung

- Retifanlimab ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt; nicht verwendete Reste in der Durchstechflasche müssen entsorgt werden.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1800/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

MakroGenics
9704 Medical Center Drive
Rockville, MD 20850
Vereinigte Staaten

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von ZYNYZ im jeweiligen Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien, der Vertriebsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm zielt auf die Minimierung des Risikos immunbedingter Nebenwirkungen sowie die Optimierung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von ZYNYZ ab. Mit diesem Instrument soll sichergestellt werden, dass der Patient jederzeit über die Behandlung mit ZYNYZ und die damit verbundenen erheblichen Risiken von immunbedingten Nebenwirkungen informiert ist und diese Informationen gegebenenfalls an das zuständige medizinische Fachpersonal weitergegeben werden. Die Informationen auf der Patientenkarte konzentrieren sich auf die Anzeichen und Symptome immunbedingter Nebenwirkungen und auf die besten Maßnahmen, die der Patient und das zuständige medizinische Personal ergreifen sollten.

Der Zulassungsinhaber stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem ZYNYZ vermarktet wird, alle Angehörigen der Fachkreise, von denen erwartet wird, dass sie ZYNYZ verschreiben, Zugang zu folgendem Aufklärungsmaterial haben bzw. mit diesem versorgt werden:

- Gebrauchsinformation
- Patientenkarte

Die **Patientenkarte** muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Ein Warnhinweis für Angehörige der Gesundheitsberufe, die den Patienten jederzeit, auch in Notfällen, behandeln, dass der Patient mit ZYNYZ behandelt wird
- Dass die Behandlung mit ZYNYZ das Risiko für immunbedingte Nebenwirkungen erhöhen kann
- Anzeichen oder Symptome des Sicherheitsproblems und wann ein Arzt aufgesucht werden sollte
- Kontaktdaten des Verschreibers von ZYNYZ

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYNYZ 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Retifanlimab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 500 mg Retifanlimab (25 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: E 262, E 260, Saccharose, E 433, Wasser für Injektionszwecke
Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
500 mg / 20 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.
Packungsbeilage beachten.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern
Nicht einfrieren
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1800/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

ZYNYZ 500 mg steriles Konzentrat
Retifanlimab
i.v. nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 mg/20 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

ZYNYZ 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Retifanlimab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen eine Patientenkarte aushändigen. Führen Sie diese Karte während der Behandlung mit ZYNYZ mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ZYNYZ und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Verabreichung von ZYNYZ beachten?
3. Wie wird ZYNYZ verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ZYNYZ aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ZYNYZ und wofür wird es angewendet?

ZYNYZ enthält den Wirkstoff Retifanlimab, einen monoklonalen Antikörper (ein Protein, das eine bestimmte Zielsubstanz im Körper erkennt und an sie bindet). ZYNYZ hilft Ihrem Immunsystem, den Krebs zu bekämpfen.

ZYNYZ wird bei Erwachsenen zur Behandlung des **Merkelzell-Karzinoms**, einer seltenen Form von **Hautkrebs**, eingesetzt. Es wird verabreicht, wenn der Krebs gestreut hat oder wieder aufgetreten ist und nicht mit einer Operation oder Bestrahlung behandelt werden kann.

2. Was sollten Sie vor der Verabreichung von ZYNYZ beachten?

ZYNYZ darf Ihnen nicht verabreicht werden,

- wenn Sie allergisch gegen Retifanlimab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen ZYNYZ verabreicht wird, wenn

- Sie eine Krankheit haben, bei der das Immunsystem des Körpers seine eigenen Zellen angreift
- bei Ihnen eine Organtransplantation oder eine Knochenmarktransplantation (Stammzellentransplantation) unter Verwendung von Spenderstammzellen durchgeführt wurde
- bei Ihnen Lungen- oder Atemprobleme bestehen
- bei Ihnen Leber- oder Nierenprobleme bestehen

- Sie Diabetes haben

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn eines der folgenden Symptome während der Behandlung auftritt oder wenn es sich verschlimmert:

- **Lungenentzündung** (Pneumonitis) wie Atembeschwerden, Brustschmerzen oder neuer oder sich verschlimmernder Husten.
- **Darmentzündung** (Kolitis), wie z. B. häufiger Durchfall mit Blut und/oder Schleim, mehr Stuhlgang als gewöhnlich, blutiger, schwarzer oder teeriger Stuhl sowie starke Bauchschmerzen oder Schmerzempfindlichkeit.
- **Leberentzündung**. Zu den Symptomen gehören anhaltende Übelkeit oder Erbrechen, Appetitlosigkeit, Schmerzen rechts vom Magen, Gelbfärbung der Augen und/oder der Haut, Schläfrigkeit, dunkler gefärbter Urin, Blutungen oder Blutergüsse, die leichter als normal auftreten.
- **Probleme mit den Hormondrüsen** (einschließlich Hypophyse, Schilddrüse und Nebennieren), die die Funktionsweise dieser Drüsen beeinträchtigen können. Zu den Symptomen gehören schneller Herzschlag, Schwindel, Ohnmacht, extreme Müdigkeit, anhaltende oder ungewöhnliche Kopfschmerzen, Gewichtsveränderungen, Haarausfall, Kältegefühl oder Verstopfung.
- **Diabetes Typ 1 oder diabetische Ketoazidose**. Zu den Symptomen von Diabetes gehören ein stärkeres Hunger- oder Durstgefühl als sonst, häufiges Wasserlassen, Gewichtsverlust, Müdigkeit oder Übelkeit. Zu den Symptomen der diabetischen Ketoazidose gehören Schwierigkeiten, klar zu denken, Schläfrigkeit, Magenschmerzen, schnelle und tiefe Atmung, süß oder fruchtig riechender Atem, süßer oder metallischer Geschmack im Mund oder ein veränderter Geruch von Urin oder Schweiß.
- **Nierenentzündung**. Zu den Symptomen gehören eine verringerte Urinmenge, schaumiger Urin, Blut oder Blutspuren im Urin, die ihre Farbe verändern können, geschwollene Knöchel oder Appetitlosigkeit.
- **Hautprobleme**, die zu einer schweren Hautreaktion führen können, die als toxische epidermale Nekrolyse und *Stevens-Johnson-Syndrom* bekannt ist. Zu den Symptomen gehören Hautausschlag, Juckreiz, Blasenbildung auf der Haut oder Geschwüre im Mund, in der Nasenschleimhaut, im Rachen oder im Genitalbereich.
- **Entzündungen in anderen Teilen des Körpers** wie Augen (Sehveränderungen), Gelenken, Muskeln, Nerven, Bauchspeicheldrüse (Symptome wie Bauchschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen) oder des Herzmuskels.
- **Infusionsbedingte Reaktionen** wie Schüttelfrost, Zittern, Steifheit, Fieber, Juckreiz, Ausschlag, Rötung oder geschwollenes Gesicht, Kurzatmigkeit oder Keuchen, Schwindelgefühl oder Ohnmacht.

Wenn bei Ihnen eines der obengenannten Symptome während der Behandlung auftritt, versuchen Sie nicht, Ihre Symptome mit anderen Arzneimitteln auf eigene Faust zu behandeln. Ihr Arzt kann:

- Ihnen andere Arzneimittel geben, um Komplikationen vorzubeugen und Ihre Symptome zu lindern,
- Sie überwachen,
- die nächste Dosis von ZYNYZ zurückhalten,
- Ihre Behandlung abbrechen oder
- Ihre Infusion verlangsamen oder abbrechen, je nach Schwere der Reaktion, wenn bei Ihnen bei bzw. nach Erhalt von ZYNYZ eine infusionsbedingte Reaktion auftritt.

Bitte beachten Sie, dass die oben genannten Symptome **manchmal verzögert** auftreten und Wochen oder Monate nach der letzten Einnahme auftreten können.

Komplikationen der Abstoßung von soliden Organtransplantaten, einschließlich der Graft-versus-Host-Reaktion, können bei Patienten, die ein Knochenmarktransplantat (Stammzelltransplantat) mit Spenderstammzellen erhalten haben, zum Tod führen. Sie können

auftreten, wenn Sie sich entweder vor oder nach der Behandlung mit ZYNYZ einer Transplantation unterziehen. Ihr Arzt wird Sie auf diese Komplikationen hin überwachen.

Kinder und Jugendliche

ZYNYZ darf nicht an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren verabreicht werden, da es in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von ZYNYZ zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Dies gilt insbesondere für Arzneimittel, die Ihr Immunsystem unterdrücken, wie z. B. Kortikosteroide, die die Wirkung von ZYNYZ stören können. Wenn Sie mit ZYNYZ behandelt werden, kann Ihr Arzt Ihnen Kortikosteroide zur Verringerung der Nebenwirkungen, die während der Behandlung auftreten können, verschreiben. Dies hat keinen Einfluss auf die Wirkung des Arzneimittels.

Verhütungsmittel

Frauen, die schwanger werden könnten, müssen während der Behandlung und mindestens 4 Monate nach der letzten ZYNYZ-Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Sie dürfen ZYNYZ nicht erhalten, wenn Sie schwanger sind es sei denn, Ihr Arzt empfiehlt dies ausdrücklich. ZYNYZ kann schädliche Wirkungen auf Ihr ungeborenes Kind haben oder den Tod Ihres ungeborenen Kindes verursachen. Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob ZYNYZ in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ZYNYZ hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Sie sich müde fühlen, sollten Sie nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen, bis Sie sich besser fühlen.

ZYNYZ enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Bevor Ihnen ZYNYZ verabreicht wird, wird es jedoch mit einer Lösung gemischt, die Natrium enthalten kann. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine salzarme Diät einhalten müssen.

3. Wie wird ZYNYZ verabreicht?

ZYNYZ wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer Klinik unter der Aufsicht eines in der Krebsbehandlung erfahrenen Arztes verabreicht.

Die empfohlene Dosis von ZYNYZ beträgt 500 mg alle 4 Wochen.

Ihr Arzt wird Ihnen ZYNYZ als Tropf in eine Vene geben (intravenöse Infusion), was etwa 30 Minuten dauert.

Ihr Arzt wird entscheiden, wie viele Behandlungen Sie benötigen.

Wenn Sie einen Termin für die Verabreichung von ZYNYZ versäumen

Es ist sehr wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels auslassen. Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder das Krankenhaus und vereinbaren einen neuen Termin.

Wenn Sie ZYNYZ nicht mehr erhalten

Wenn Sie Ihre Behandlung abbrechen, kann die Wirkung des Arzneimittels aufhören. Beenden Sie die Behandlung mit ZYNYZ nicht ohne die Zustimmung Ihres Arztes.

Patientenkarte

Wichtige Informationen aus dieser Packungsbeilage finden Sie in der Patientenkarte, die Sie von Ihrem Arzt erhalten haben. Es ist wichtig, dass Sie diese Patientenkarte aufbewahren und sie Ihrem Partner oder Ihren Pflegepersonen zeigen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

ZYNYZ kann schwerwiegende Nebenwirkungen haben, die manchmal lebensbedrohlich werden und zum Tod führen können. Diese Nebenwirkungen können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten, aber auch nach Abschluss der Behandlung. Sie können mehr als eine Nebenwirkung gleichzeitig bekommen (siehe Abschnitt 2, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ für Symptome).

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen eine der folgenden **schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt**:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Lungenentzündung (*Pneumonitis*)
- Darmentzündung (*Kolitis*)
- Leberentzündung (*Hepatitis*)
- Schädigung der Leberzellen (*hepatozelluläre Schädigung*)
- Plötzliche Nierenschäden (*akutes Nierenversagen*)
- Nierenversagen (*Niereninsuffizienz*)
- infusionsbedingte Reaktionen, die Symptome wie Schüttelfrost, Zittern oder Fieber, Juckreiz oder Ausschlag, Rötung oder geschwollenes Gesicht, Kurzatmigkeit oder Keuchen, Schwindelgefühl oder Übelkeit verursachen können.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Entzündung der Hirnanhangsdrüse in der Hirnbasis (*Hypophysitis*)
- Säure im Blut, die durch Diabetes entsteht (*diabetische Ketoazidose*)
- Schädigung von Nerven, die ein taubes Gefühl und Schwäche verursachen (*Polyneuropathie*)
- Einklemmter Nerv, verursacht durch eine Schädigung der Nervenwurzel(n) in der Wirbelsäule (*Radikulopathie*)
- Nervenschäden am Kehlkopf, der für das Atmen, Schlucken und Sprechen zuständig ist (*Stimmbandlähmung*)
- Entzündung der Augen (*Uveitis*)
- Entzündung der Hornhaut oder des klaren Gewebes an der Vorderseite des Auges (*Keratitis*)
- Entzündung des Herzbeutels, die oft starke Brustschmerzen verursacht (*Perikarditis*)
- Entzündung des Herzmuskels (*Myokarditis*)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (*Pankreatitis*)

Andere Nebenwirkungen können mit den folgenden Häufigkeiten auftreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen (*Anämie*)
- Appetitmangel
- Durchfall
- Übelkeit
- Verstopfung
- Ausschlag
- Juckreiz der Haut (*Pruritus*)
- Gelenkschmerzen (*Arthralgie*)
- Ermüdung (*Fatigue*)
- Fieber (*Pyrexie*)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schilddrüsenunterfunktion (*Hypothyreose*)
- Schilddrüsenüberfunktion (*Hyperthyroidismus*)
- abnorme Empfindungen wie Kribbeln oder ein taubes Gefühl in den Händen oder Füßen (*Parästhesie*)
- erhöhter Blutspiegel von Leberenzymen, einschließlich Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase
- erhöhte Bilirubinwerte im Blut
- erhöhte Kreatininwerte im Blut
- erhöhte Blutwerte des schilddrüsenstimulierenden Hormons
- erhöhter Gehalt an Amylase, einem Enzym, das Stärke abbaut
- erhöhter Gehalt an Lipase, einem Enzym, das Fette abbaut

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- verminderte Sekretion von Hormonen, die von den Nebennieren produziert werden (*Nebenniereninsuffizienz*)
- Schilddrüsenentzündung (*Thyreoiditis*)
- Entzündung der Gallengänge (*Cholangitis*)
- erhöhte Bilirubinwerte im Blut, die eine Gelbfärbung der Augen und der Haut verursachen (*Hyperbilirubinämie*)
- Gelenkentzündung (*Arthritis*)
- Muskelentzündung (*Myositis*)
- Entzündung des Gewebes zwischen Muskel und Haut, die eine Schwellung der Haut verursachen kann (*eosinophile Fasziitis*)
- Entzündung der Muskeln, die Schmerzen oder Steifheit verursacht (*Polymyalgia rheumatica*)
- verminderte Blutspiegel des schilddrüsenstimulierenden Hormons

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ZYNYZ aufzubewahren?

ZYNYZ wird Ihnen in einem Krankenhaus oder einer Klinik verabreicht und das medizinische Fachpersonal ist für die Lagerung verantwortlich.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Zubereitung kann die Infusionslösung bis zu 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C oder 8 Stunden bei 20 °C - 25 °C gelagert werden, und zwar vom Zeitpunkt der Zubereitung bis zum Ende der Infusion.

Unbenutzte Arzneimittel dürfen nicht zur Wiederverwendung aufbewahrt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ZYNYZ enthält

- Der Wirkstoff ist Retifanlimab.
1 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 25 mg Retifanlimab.
Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 500 mg Retifanlimab.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumacetat-Trihydrat (E 262), Essigsäure 99 % (E 260), Saccharose, Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2 „ZYNYZ enthält Natrium“.

Wie ZYNYZ aussieht und Inhalt der Packung

ZYNYZ ist ein klares bis leicht schillerndes, farbloses bis blassgelbes Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Es ist in einer Packung mit 1 Durchstechflasche aus Glas mit 20 ml Konzentrat erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Zubereitung und Verabreichung

- Parenterale Arzneimittel sollten vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen unterzogen werden. Retifanlimab ist eine klare bis leicht schillernde, farblose bis

blassgelbe Lösung, frei von sichtbaren Partikeln. Die Durchstechflasche muss entsorgt werden, wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel zu sehen sind.

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Es werden 20 ml (500 mg) Retifanlimab-Konzentrat aus der Durchstechflasche entnommen und in einen Infusionsbeutel mit einer 0,9 %igen Natriumlösung (9 mg Natriumchlorid /ml Lösung) oder einer 5 %igen Glucoselösung (50 mg Glucose /ml Lösung) überführt um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration zwischen 1,4 mg/ml und 10 mg/ml herzustellen. Es werden Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid (PVC) und Di-2-Ethylhexylphthalat (DEHP), Polyolefin-Copolymer, Polyolefin mit Polyamid oder Ethylenvinylacetat verwendet.
- Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umschwenken mischen. Der Infusionsbeutel darf nicht geschüttelt werden.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung nach ihrer Herstellung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, wurde die chemische und physikalische Stabilität bei der Verwendung folgendermaßen nachgewiesen:
 - 8 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C - 25 °C) (einschließlich Infusionszeit).
 - ODER
 - 24 Stunden bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C - 8 °C). Nach einer Lagerung im Kühlschrank muss die verdünnte Lösung vor der Verabreichung auf Raumtemperatur gebracht werden. Die verdünnte Lösung muss innerhalb von 4 Stunden (einschließlich Infusionszeit), nachdem sie aus dem Kühlschrank genommen wurde, verabreicht werden. Nicht einfrieren.
- Die verdünnte Lösung ist zu verwerfen, wenn sie verfärbt ist oder Fremdpartikel, außer geringe Spuren durchsichtiger bis weißer Partikel, enthält.
- Die Retifanlimab-Lösung wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten mit einem sterilen Leitungs- oder Aufsetzmembranfilter aus nicht-pyrogenem, wenig-proteinbindendem Polyethersulfon, Polyvinylidenfluorid oder Celluloseacetat mit einer Porengröße von 0,2 µm bis 5 µm oder mit einem Drahtgewebefilter mit einer Filterfeinheit von 15 µm als Leitungs- oder Aufsetzfilter verabreicht.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden.

Entsorgung

- Retifanlimab ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt; nicht verwendete Reste in der Durchstechflasche müssen entsorgt werden.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.