

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZYNYZ 500 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 20 ml de solution à diluer contient 500 mg de rétifanlimab.

Un ml de solution à diluer contient 25 mg de rétifanlimab.

Le rétifanlimab est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé dirigé contre le ligand de mort programmée 1 (PD-1). Il est produit dans une culture en suspension de cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Le pH de la solution est de 5,1 et son osmolalité se situe entre 275 et 355 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ZYNYZ est indiqué en monothérapie pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules de Merkel (CCM) localement avancé en rechute ou métastatique ne relevant pas de la chirurgie curative ou de la radiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

Posologie

La dose recommandée est de 500 mg de rétifanlimab toutes les 4 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Le traitement doit se poursuivre jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, à raison d'un maximum de 2 ans.

Modifications de la posologie

L'augmentation ou la réduction de la dose de rétifanlimab n'est pas indiquée.

Les modifications posologiques recommandées pour prendre en charge les effets indésirables d'origine immunologique sont fournies dans le Tableau 1 (voir également rubriques 4.4 et 4.8).

Tableau 1 : Modifications posologiques recommandées

Effet indésirable	Sévérité ^a	Modification de la posologie
Pneumopathie	Grade 2	Suspendre le traitement jusqu'à amélioration des effets indésirables aux grades 0-1.
	Grade 3 ou 4	Arrêter le traitement définitivement.
Colite	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement jusqu'à amélioration des effets indésirables aux grades 0-1.
	Grade 3 récurrent ou Grade 4	Arrêter le traitement définitivement.
Hépatite sans atteinte tumorale du foie OU Élévation de la bilirubine totale	Grade 3 avec élévation de l'ASAT ou de l'ALAT à plus de 3 mais pas plus de 8 fois la LSN OU Élévation de la BT à plus de 1,5 et jusqu'à 3 fois la LSN	Suspendre le traitement jusqu'à amélioration des effets indésirables aux grades 0-1. Arrêter le traitement définitivement en l'absence de résolution dans les 12 semaines suivant l'instauration des stéroïdes ou en cas d'incapacité de diminuer la dose de prednisone à moins de 10 mg/jour (ou équivalent) dans les 12 semaines suivant l'instauration des stéroïdes.
	Grade 4 avec élévation de l'ASAT ou de l'ALAT à plus de 8 fois la LSN OU Élévation de la BT à plus de 3 fois la LSN	Arrêter le traitement définitivement.
Hépatite avec atteinte tumorale du foie OU Élévation de la bilirubine totale	Grade 3 avec élévation de l'ASAT ou de l'ALAT à plus de 5 et jusqu'à 10 fois la LSN OU Élévation de la BT à plus de 1,5 mais pas plus de 3 fois la LSN	Suspendre le traitement jusqu'à amélioration des effets indésirables aux grades 0-1. Arrêter le traitement définitivement en l'absence de résolution dans les 12 semaines suivant l'instauration des stéroïdes ou en cas d'impossibilité de diminuer la dose de prednisone à moins de 10 mg/jour (ou équivalent) dans les 12 semaines suivant l'instauration des stéroïdes.
	Grade 4 avec élévation de l'ASAT ou de l'ALAT à plus de 10 fois la LSN OU Élévation de la BT à plus de 3 fois la LSN	Arrêter le traitement définitivement.

Effet indésirable	Sévérité ^a	Modification de la posologie
Endocrinopathies • Insuffisance surrénalienne • Hypothyroïdie • Hyperthyroïdie • Diabète sucré de type 1 • Hyperglycémie • Hypophysite	Insuffisance surrénalienne de Grade 2	Suspendre le traitement jusqu'à amélioration des effets indésirables aux grades 0-1 ou stabilisation sur le plan clinique.
	Insuffisance surrénalienne de Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à amélioration des effets indésirables aux grades 0-1. Arrêter le traitement définitivement en l'absence d'amélioration dans les 12 semaines suivant l'instauration des stéroïdes ou en cas d'impossibilité de diminuer la dose de prednisone à moins de 10 mg/jour (ou équivalent) dans les 12 semaines suivant l'instauration des stéroïdes.
	Hypothyroïdie de Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à amélioration des effets indésirables aux grades 0-1 ou stabilisation sur le plan clinique.
	Hyperthyroïdie de Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à amélioration des effets indésirables aux grades 0-1 ou stabilisation sur le plan clinique.
	Diabète de type 1 de Grade 3 ou 4 (ou hyperglycémie)	Suspendre le traitement jusqu'à amélioration des effets indésirables aux grades 0-1 ou stabilisation sur le plan clinique.
	Hypophysite de Grade 2 (asymptomatique)	Suspendre le traitement jusqu'à amélioration des effets indésirables aux grades 0-1. Reprise du traitement possible une fois l'affection contrôlée par traitement hormonal substitutif.
	Hypophysite de Grade 2 (symptomatique, p. ex. céphalées, troubles visuels)	Suspendre le traitement jusqu'à amélioration des effets indésirables aux grades 0-1. Reprise du traitement possible une fois l'affection contrôlée par traitement hormonal substitutif, si indiqué, et après diminution de la dose de stéroïdes.
	Hypophysite de Grade 3 ou 4 (symptomatique)	Suspendre le traitement jusqu'à amélioration des effets indésirables aux grades 0-1. Arrêter le traitement définitivement en l'absence de résolution dans les 12 semaines suivant l'instauration des stéroïdes ou en cas

Effet indésirable	Sévérité ^a	Modification de la posologie
		d'impossibilité de diminuer la dose de prednisone à moins de 10 mg/jour (ou équivalent dans les 12 semaines suivant l'instauration des stéroïdes.
Néphrite avec dysfonction rénale	Élévation de la créatinine sanguine de Grade 2	Suspendre le traitement jusqu'à amélioration des effets indésirables aux grades 0-1.
	Élévation de la créatinine sanguine de Grade 3 ou 4	Arrêter le traitement définitivement. ^b
Réactions cutanées	Grade 3 ou SSJ suspecté, ou NET suspectée	Suspendre le traitement jusqu'à amélioration des effets indésirables aux grades 0-1.
	Grade 2 persistant (≥ 2 semaines)	
	Grade 4 ou SSJ confirmé, ou NET confirmée	Arrêter le traitement définitivement.
Myocardite	Confirmée de Grade 2, 3 ou 4	Arrêter le traitement définitivement.
Autres effets indésirables d'origine immunologique (y compris myosite, encéphalite, neuropathie démyélinisante, syndrome de Guillain-Barré, sarcoïdose, anémie hémolytique auto-immune, pancréatite, uvéite, acidocétose diabétique, arthralgie)	Grade 3	Suspendre le traitement jusqu'à amélioration des effets indésirables aux grades 0-1.
	Grade 4	Arrêter le traitement définitivement.
Effets indésirables d'origine immunologique de Grade 2 ou 3 persistants (à l'exclusion des endocrinopathies)	Grade 2 ou 3 (≥ 12 semaines après la dernière dose)	
	Grade 3 récurrent ou Grade 4	Arrêter le traitement définitivement.
	Pneumopathie de Grade 2 récurrente	
Réactions liées à la perfusion	Grade 1	Interrompre ou ralentir le débit de perfusion.
	Grade 2	Première manifestation : Interrompre la perfusion et la reprendre à 50 % du débit initial si les symptômes disparaissent en 1 heure. Manifestations ultérieures : Arrêter le traitement définitivement après la prophylaxie recommandée.
	Grade 3	Arrêter le traitement définitivement.

Effet indésirable	Sévérité ^a	Modification de la posologie
		En cas de réponse rapide à la prise en charge symptomatique et/ou à une brève interruption de la perfusion, il n'est pas nécessaire d'arrêter définitivement le rétifanlimab.
	Grade 4	Arrêter le traitement définitivement.

ASAT = aspartate aminotransférase ; ALAT = alanine aminotransférase ; LSN = limite supérieure de la normale ; BT = bilirubine totale ; SSJ = syndrome de Stevens-Johnson ; NET = nécrolyse épidermique toxique.

^a Toxicité gradée selon la terminologie CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5 du National Cancer Institute (NCI).

^b Arrêter le traitement définitivement uniquement si le rétifanlimab est directement impliqué dans la toxicité rénale.

Carte patient

Tous les prescripteurs de ZYNYZ doivent connaître et informer les patients de la carte patient en leur expliquant ce qu'ils doivent faire s'ils développent des symptômes d'effets indésirables d'origine immunologique. La carte patient sera remise à chaque patient traité par rétifanlimab.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Il n'y a pas de données suffisantes chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale ; ainsi, aucune recommandation posologique ne peut être émise (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Il n'y a pas de données suffisantes chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et pas de données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ; ainsi, aucune recommandation posologique ne peut être émise (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation du rétifanlimab chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans atteints d'un carcinome à cellules de Merkel n'est pas appropriée.

Mode d'administration

ZYNYZ est administré par voie intraveineuse. Il doit être dilué et administré par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes.

ZYNYZ ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus.

ZYNYZ ne peut être administré que par une ligne intraveineuse dotée d'un filtre intégré ou additionnel en polyéthersulfone, fluorure de polyvinylidène ou acétate de cellulose stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines, de 0,2 à 5 microns, ou d'un filtre intégré ou additionnel avec tamis de 15 microns. Aucun autre médicament ne doit être co-administré dans la même ligne de perfusion.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Effets indésirables d'origine immunologique

Des effets indésirables d'origine immunologique, pouvant être graves ou mortels, peuvent survenir chez les patients traités par rétifanimab. Les effets indésirables d'origine immunologique peuvent survenir dans n'importe quel organe ou tissu et peuvent toucher simultanément plusieurs systèmes de l'organisme. Bien que les effets indésirables d'origine immunologique surviennent généralement pendant le traitement, les symptômes peuvent également se manifester après l'arrêt du traitement. Les effets indésirables importants d'origine immunologique énumérés dans cette rubrique n'incluent pas tous les effets d'origine immunologique possibles.

L'identification et la prise en charge précoces des effets indésirables d'origine immunologique sont essentielles pour garantir la sécurité d'emploi du rétifanimab. Les patients doivent être surveillés pour détecter les symptômes et les signes d'effets indésirables d'origine immunologique. Des analyses biochimiques du sang, et notamment des paramètres hépatiques et des paramètres de la fonction thyroïdienne, doivent être réalisées en début de traitement et périodiquement pendant le traitement. En cas de suspicion d'effets indésirables d'origine immunologique, une évaluation adéquate, incluant une consultation spécialisée, doit être réalisée afin de confirmer l'étiologie ou d'exclure d'autres causes.

En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, le traitement par rétifanimab doit être suspendu ou arrêté définitivement et des corticostéroïdes (1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent) ou tout autre traitement approprié doivent être administrés. En cas de régression à un grade ≤ 1 , la diminution progressive de la dose de corticostéroïdes peut être initiée et poursuivie pendant au moins 1 mois (voir Tableau 1).

Pneumopathie d'origine immunologique

Des cas de pneumopathie d'origine immunologique ont été rapportés chez des patients recevant du rétifanimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler d'éventuels signes et symptômes de pneumopathie. La suspicion de pneumopathie doit être confirmée par une évaluation radiologique et les autres causes doivent être écartées. Les patients doivent être pris en charge avec une modification du traitement par rétifanimab et l'administration de corticostéroïdes (voir Tableau 1).

Colite d'origine immunologique

Des cas de colite d'origine immunologique ont été rapportés chez des patients recevant du rétifanimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler d'éventuels signes et symptômes de colite et être pris en charge avec une modification du traitement par rétifanimab, l'administration d'agents anti-diarrhéiques et de corticostéroïdes (voir Tableau 1).

Hépatite d'origine immunologique

Des cas d'hépatite d'origine immunologique ont été rapportés chez des patients recevant du rétifanimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler d'éventuelles anomalies des paramètres hépatiques à l'initiation du traitement, régulièrement pendant le traitement et en fonction de l'évaluation clinique, et être pris en charge avec une modification du traitement par rétifanimab et l'administration de corticostéroïdes (voir Tableau 1). Dans le cas d'une hépatite de

grade 1, la surveillance des paramètres hépatiques doit être augmentée à deux fois par semaine jusqu'à ce que ces tests reviennent aux valeurs de référence.

Endocrinopathies d'origine immunologique

Des endocrinopathies d'origine immunologique, dont l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, l'insuffisance surrénalienne, l'hypophysite et l'acidocétose diabétique, ont été rapportées chez des patients recevant du rétifanlimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler d'éventuelles anomalies des paramètres de la fonction thyroïdienne avant le traitement et régulièrement pendant le traitement et pour vérifier le taux de cortisol, en fonction des symptômes et/ou de la baisse de la thyroïdostimuline.

Hypothyroïdie et hyperthyroïdie

Des cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie d'origine immunologique (dont la thyroïdite) ont été rapportés chez des patients recevant du rétifanlimab. L'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie d'origine immunologique (dont la thyroïdite) doivent être prises en charge avec une modification du traitement par rétifanlimab, comme recommandé dans le Tableau 1.

Hypophysite

Des cas d'hypophysite d'origine immunologique ont été observés chez des patients recevant du rétifanlimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler d'éventuels signes et symptômes d'hypophysite et être pris en charge avec une modification du traitement par rétifanlimab et l'administration de corticostéroïdes et de substituts hormonaux, selon les indications cliniques (voir Tableau 1).

Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne d'origine immunologique ont été rapportés chez des patients recevant du rétifanlimab. Les patients doivent être surveillés pour déceler d'éventuels signes et symptômes d'insuffisance surrénalienne et être pris en charge avec l'administration de corticostéroïdes et de substituts hormonaux, selon les indications cliniques (voir Tableau 1).

Diabète de type 1

Des cas de diabète de type 1 d'origine immunologique ont été observés chez des patients traités par des inhibiteurs de PD-1 (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler une éventuelle hyperglycémie et des signes et symptômes de diabète comme indiqué sur la base de l'examen clinique. Ils doivent être pris en charge avec l'administration d'anti-hyperglycémifiants oraux ou d'insuline et une modification du traitement par rétifanlimab (voir Tableau 1).

Néphrite d'origine immunologique

Des cas de néphrite d'origine immunologique ont été rapportés chez des patients recevant du rétifanlimab (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler d'éventuels changements de la fonction rénale et être pris en charge avec une modification du traitement par rétifanlimab et l'administration de corticostéroïdes (voir rubrique 4.2).

Réactions cutanées d'origine immunologique

Des réactions cutanées d'origine immunologique, telles que la nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportées chez des patients recevant du rétifanlimab (voir rubrique 4.8). Des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés chez des patients traités par inhibiteurs de PD-1. Les patients doivent être surveillés pour déceler d'éventuels signes et symptômes de réactions cutanées. Les réactions cutanées d'origine immunologique doivent être prises en charge selon les recommandations énoncées dans le Tableau 1.

Des précautions doivent être prises lors de l'examen de l'utilisation du rétifanlimab chez un patient ayant déjà développé une réaction indésirable cutanée sévère ou mettant en jeu le pronostic vital lors d'un traitement antérieur par d'autres inhibiteurs de points de contrôle.

Autres effets indésirables d'origine immunologique

Des effets indésirables cliniquement significatifs d'origine immunologique ont été rapportés chez des patients traités par rétifanimab dans des études cliniques, notamment : uvéite, arthrite, myosite, polyneuropathie démyélinisante (par exemple syndrome de Guillain Barré), pancréatite et myocardite (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés pour déceler d'éventuels signes et symptômes d'effets indésirables d'origine immunologique et être pris en charge avec une modification du traitement par rétifanimab, tel que cela est décrit dans la rubrique 4.2.

Réactions liées à la perfusion

Comme toute protéine thérapeutique, le rétifanimab peut provoquer des réactions liées à la perfusion, dont certaines peuvent être sévères. Les patients doivent être surveillés pour déceler d'éventuels signes et symptômes de réactions liées à la perfusion. Le traitement par rétifanimab doit être interrompu ou le débit de perfusion ralenti ou le traitement doit être arrêté définitivement en fonction de la sévérité de la réaction et de la réponse au traitement (voir rubrique 4.2). Une prémédication avec un antipyrétique et/ou un antihistaminique doit être envisagée chez les patients ayant déjà eu des réactions cliniquement significatives à des perfusions de protéines thérapeutiques (voir rubrique 4.8).

Effets indésirables liés à une greffe

Rejet d'une greffe d'organe solide

Des cas de rejet d'une greffe d'organe solide ont été rapportés post-commercialisation chez des patients traités par inhibiteurs de PD-1. Le traitement par rétifanimab peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par rétifanimab et le risque de rejet d'organe chez ces patients.

Complications suite à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT)

Des complications fatales et d'autres complications graves peuvent survenir chez les patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) avant ou après le traitement par anticorps anti-PD-1/PD-L1. Les complications liées à la greffe comprennent la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) suraiguë, la GvHD aiguë, la GvHD chronique, la maladie veino-occlusive hépatique après un conditionnement d'intensité réduite et le syndrome fébrile nécessitant des stéroïdes (sans cause infectieuse identifiée). Ces complications peuvent survenir malgré un traitement intermédiaire entre le blocage de PD-1/PD-L1 et l'allogreffe HSCT. Les patients doivent être surveillés attentivement pour détecter d'éventuels signes de complications liées à la greffe et une intervention rapide peut être nécessaire. Évaluer les bénéfices par rapport aux risques d'un traitement par un anticorps anti-PD-1/PD-L1 avant ou après une HSCT allogénique.

Patients exclus du programme clinique

Les patients présentant les caractéristiques suivantes étaient exclus du programme clinique : Score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) initial ≥ 2 ; métastases symptomatiques du système nerveux central ; antécédents d'immunothérapie ou de maladie auto-immune ayant nécessité un traitement immunosuppresseur systémique ; antécédents d'autres tumeurs malignes au cours des 3 dernières années ; transplantation d'organe ou infection active par le virus de l'hépatite. Les patients atteints d'une infection au VIH non contrôlée (numération des CD4+ < 300 cellules/ μ L, charge virale détectable ou ne recevant pas de traitement antirétroviral hautement actif) étaient également exclus.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude pharmacocinétique formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec le rétifanlimab. Le rétifanlimab étant éliminé de la circulation par catabolisme, aucune interaction médicamenteuse métabolique n'est attendue.

L'utilisation de corticostéroïdes systémiques ou d'immunosuppresseurs avant la prise du rétifanlimab, à l'exception de doses physiologiques de corticostéroïdes systémiques (≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent), doit être évitée en raison de leur interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité du rétifanlimab. Cependant, des corticostéroïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration du rétifanlimab pour traiter les effets indésirables d'origine immunologique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Il n'est pas attendu que le rétifanlimab soit affecté ou à l'origine d'interactions médicamenteuses impliquant des transporteurs de médicaments ou des enzymes CYP.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par rétifanlimab et pendant au moins 4 mois après la dernière dose de rétifanlimab.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du rétifanlimab chez la femme enceinte. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec le rétifanlimab. Les expérimentations animales ont démontré que l'inhibition de la voie PD-1/PD-L1 peut entraîner un risque accru de rejet à médiation immunitaire du fœtus en développement, entraînant la mort du fœtus. Par conséquent, du fait de son mécanisme d'action, le rétifanlimab peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les immunoglobulines IgG4 humaines sont connues pour traverser le placenta ; par conséquent, le rétifanlimab a le potentiel d'être transmis de la mère au fœtus en développement. ZYNYZ n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si le rétifanlimab est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du rétifanlimab dans le lait animal.

On sait que les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel au cours des premiers jours suivant la naissance, puis diminuent à de faibles concentrations peu de temps après ; par conséquent, un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu pendant cette courte période. Pendant cette période spécifique, une décision doit être prise soit d'interrompre ou de s'abstenir du traitement par rétifanlimab en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. Par la suite, le rétifanlimab pourra être utilisé pendant l'allaitement si cela est nécessaire sur le plan clinique.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible sur les effets possibles du rétifanlimab sur la fertilité. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée pour évaluer l'effet du rétifanlimab sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ZYNYZ a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Compte tenu des effets indésirables potentiels tels que la fatigue (voir rubrique 4.8), il doit être conseillé aux patients de faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines jusqu'à ce qu'ils soient certains que le rétifanlimab ne leur nuit pas.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables d'origine immunologique sont survenus avec le rétifanlimab. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, ont disparu après l'instauration d'un traitement médical approprié ou l'arrêt du traitement par rétifanlimab (voir la rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous).

Les effets indésirables les plus fréquents sont la fatigue (35,4 %), les éruptions cutanées (18,8 %), la diarrhée (18,6 %), l'anémie (16,2 %), le prurit (15,9 %), l'arthralgie (13,3 %), la constipation (13,3 %), les nausées (13,3 %), la fièvre (13,1 %) et la diminution de l'appétit (12,6 %). Les effets indésirables étaient graves chez 11,7 % des patients ; les effets indésirables les plus graves étaient des effets indésirables d'origine immunologique.

ZYNYZ a été définitivement arrêté en raison d'effets indésirables chez 8 % des patients ; la plupart d'entre eux étaient des événements d'origine immunologique.

Liste des effets indésirables

La sécurité d'emploi du rétifanlimab a été évaluée chez 452 patients atteints de tumeurs malignes solides avancées ayant reçu la dose recommandée de 500 mg toutes les 4 semaines, dont 107 patients atteints d'un CCM métastatique ou localement avancé en rechute. La durée médiane du traitement était de 5,4 mois (intervalle de 1 jour à 27 mois). Les fréquences indiquées ci-dessous sont basées sur tous les effets indésirables signalés, quelle que soit l'évaluation de la causalité par l'investigateur. Ces réactions sont présentées par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant d'incidence.

Tableau 2 : Effets indésirables chez les patients traités par rétifanlimab (N = 452)

Classe de système d'organe	Fréquence de tous grades	Fréquence de grades 3-4
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent Anémie ^a	Fréquent Anémie ^a
Troubles endocriniens	Fréquent Hypothyroïdie, Hyperthyroïdie Peu fréquent Insuffisance surrénalienne Thyroïdite ^b Hypophysite Diabète de type 1 ^c	Peu fréquent Insuffisance surrénalienne Hypophysite Diabète de type 1 ^c
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent Baisse de l'appétit	Peu fréquent Baisse de l'appétit
Affections du système nerveux	Fréquent Paresthésies Peu fréquent Polyneuropathie ^d Radiculopathie Paralysie des cordes vocales	Peu fréquent Polyneuropathie ^d Radiculopathie
Affections oculaires	Peu fréquent Uvéite ^e Kératite	Peu fréquent Uvéite ^e

Classe de système d'organe	Fréquence de tous grades	Fréquence de grades 3-4
Affections cardiaques	Peu fréquent Péricardite Myocardite	Peu fréquent Myocardite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent Pneumopathie ^f	Peu fréquent Pneumopathie ^f
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Diarrhée Nausées Constipation Fréquent Colite ^g Peu fréquent Pancréatite	Peu fréquent Diarrhée Pancréatite Colite ^g
Affections hépatobiliaires	Fréquent Atteinte hépatocellulaire Hépatite ^h Peu fréquent Hyperbilirubinémie Cholangite	Peu fréquent Hépatite ^h Atteinte hépatocellulaire Cholangite Hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent Eruption cutanée ⁱ Prurit	Fréquent Eruption cutanée ⁱ
Affections musculo-squelettiques et tissu conjonctif	Très fréquent Arthralgie Peu fréquent Arthrite ^j Myosite Fasciite à éosinophiles Polymyalgie rhumatismale	Peu fréquent Arthralgie Arthrite ^j Myosite Fasciite à éosinophiles
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent Atteinte rénale aiguë Insuffisance rénale Peu fréquent Néphrite tubulo-interstitielle	Peu fréquent Atteinte rénale aiguë Néphrite tubulo-interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fatigue ^k Fièvre	Fréquent Fatigue ^k Peu fréquent Fièvre

Classe de système d'organe	Fréquence de tous grades	Fréquence de grades 3-4
Investigations	Fréquent Augmentation des transaminases ^l Augmentation de la créatinine sanguine Augmentation de l'amylase Augmentation de la lipase Augmentation de la bilirubine sanguine Augmentation de la thyroestimuline dans le sang Peu fréquent Diminution de la thyroestimuline dans le sang	Fréquent Augmentation des transaminases ^l Peu fréquent Augmentation de la bilirubine sanguine Augmentation de la lipase Augmentation de la créatinine sanguine Augmentation de l'amylase
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Fréquent Réaction liée à la perfusion ^m	Peu fréquent Réaction liée à la perfusion ^m

^a Comprend l'anémie, l'anémie ferriprive, l'anémie de cause maligne et l'anémie par carence en vitamine B₁₂

^b Comprend la thyroïdite et la thyroïdite auto-immune

^c Comprend l'acidocétose diabétique

^d Comprend la polyneuropathie et la polyneuropathie démyélinisante

^e Comprend l'uvéïte et l'iritis

^f Comprend la pneumonie, la pneumopathie interstitielle, la pneumonie organisée et l'infiltration pulmonaire

^g Comprend la colite et l'entérocite à médiation immunitaire

^h Comprend l'hépatite et l'hépatite auto-immune

ⁱ Comprend l'éruption cutanée, l'éruption cutanée maculo-papuleuse, l'éruption cutanée érythémateuse, l'éruption cutanée prurigineuse, la dermatite, le psoriasis, l'éruption cutanéemaculaire, l'éruption cutanée papulaire, la kératose lichénoïde, l'éruption cutanée pustuleuse, la dermatite bulleuse, le syndrome d'érythrodermie palmo-plantaire, la nécrolyse épidermique toxique et l'éruption cutanée toxique

^j Comprend l'arthrite et la polyarthrite

^k Comprend l'asthénie et la fatigue

^l Comprend l'augmentation des transaminases, l'augmentation de l'alanine aminotransférase et l'augmentation de l'aspartate aminotransférase

^m Comprend l'hypersensibilité aux médicaments et la réaction liée à la perfusion

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables sélectionnés décrits ci-dessous sont basés sur la sécurité d'emploi du rétifanimab dans une population de 452 patients atteints de tumeurs malignes solides avancées, y compris des patients atteints d'un CCM métastatique ou localement avancé en rechute. Les recommandations relatives à la prise en charge de ces effets indésirables sont décrites à la rubrique 4.2.

Effets indésirables d'origine immunologique (voir rubrique 4.4)

Pneumopathie d'origine immunologique

Une pneumopathie d'origine immunologique est survenue chez 3,1 % des patients recevant du rétifanimab, dont 1,3 % des patients de grade 2, 0,9 % des patients de grade 3 et 0,2 % des patients de grade 5. Le délai médian d'apparition de la pneumopathie était de 100 jours (intervalle de 43 à 673 jours). La pneumopathie a donné lieu à l'arrêt du rétifanimab chez 0,2 % des patients. Parmi les patients atteints de pneumopathie, 71,4 % ont reçu des corticostéroïdes systémiques. La pneumopathie s'est résolue chez 78,6 % des patients, avec un délai médian de résolution de 37 jours (intervalle de 9 à 104 jours).

Colite d'origine immunologique

Une colite d'origine immunologique est survenue chez 2,7 % des patients recevant du rétifanimab, dont 1,1 % des patients de grade 2, 0,4 % des patients de grade 3 et 0,2 % des patients de grade 4. Le délai médian d'apparition de la colite était de 165,5 jours (intervalle de 11 à 749 jours). La colite a

donné lieu à l'arrêt du rétifanlimab chez 0,9 % des patients. Parmi les patients atteints de colite, 75 % ont reçu des corticostéroïdes systémiques et 8,3 % ont reçu un autre immunosuppresseur (infiximab). La colite s'est résolue chez 66,7 % des patients, avec un délai médian de résolution de 83,5 jours (intervalle de 15 à 675 jours).

Néphrite d'origine immunologique

Une néphrite d'origine immunologique est survenue chez 2 % des patients recevant du rétifanlimab, dont 0,4 % des patients de grade 2, 1,1 % des patients de grade 3 et 0,4 % des patients de grade 4. Le délai médian d'apparition de la néphrite était de 176 jours (intervalle de 15 à 515 jours). La néphrite a donné lieu à l'arrêt du rétifanlimab chez 1,1 % des patients. Parmi les patients atteints de néphrite, 66,7 % ont reçu des corticostéroïdes systémiques. La néphrite s'est résolue chez 44,4 % des patients, avec un délai médian de résolution de 22,5 jours (intervalle de 9 à 136 jours).

Endocrinopathies d'origine immunologique

Une hypothyroïdie est survenue chez 10,2 % des patients recevant du rétifanlimab, dont 4,9 % des patients de grade 2. Le délai médian d'apparition de l'hypothyroïdie était de 88 jours (intervalle de 1 à 505 jours). Aucun des événements n'a donné lieu à l'arrêt du rétifanlimab. L'hypothyroïdie s'est résolue chez 32,6 % des patients, avec un délai médian de résolution de 56 jours (intervalle de 2 à 224 jours).

Une hyperthyroïdie est survenue chez 5,8 % des patients recevant du rétifanlimab, dont 2,7 % des patients de grade 2. Le délai médian d'apparition de l'hyperthyroïdie était de 55,5 jours (intervalle de 8 à 575 jours). Aucun des événements n'a donné lieu à l'arrêt du rétifanlimab. L'hyperthyroïdie s'est résolue chez 61,5 % des patients, avec un délai médian de résolution de 74 jours (intervalle de 15 à 295 jours).

Une hypophysite est survenue chez 0,7 % des patients recevant du rétifanlimab, dont 0,4 % des patients de grade 2 et 0,2 % des patients de grade 3. Le délai médian d'apparition de l'hypophysite était de 308 jours (intervalle de 266 à 377 jours). L'hypophysite a donné lieu à l'arrêt du rétifanlimab chez 0,2 % des patients. L'hypophysite s'est résolue chez 33,3 % des patients, avec un délai médian de résolution de 6 jours.

Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 0,9 % des patients recevant du rétifanlimab, dont 0,4 % des patients de grade 2 et 0,4 % des patients de grade 3. Le délai médian d'apparition de l'insuffisance surrénalienne était de 220,5 jours (intervalle de 146 à 275 jours). Aucun des événements n'a donné lieu à l'arrêt du rétifanlimab. L'insuffisance surrénalienne s'est résolue chez 25 % des patients, avec un délai médian de résolution de 12 jours.

Un diabète de type 1 se présentant sous la forme d'une acidocétose diabétique (grade 3) est survenu chez 0,2 % des patients recevant du rétifanlimab. Le délai d'apparition de l'acidocétose diabétique était de 284 jours. L'événement n'a pas donné lieu à l'arrêt du traitement par rétifanlimab et s'est résolu dans un délai de 6 jours.

Hépatite d'origine immunologique

Une hépatite d'origine immunologique est survenue chez 3,5 % des patients recevant du rétifanlimab, dont 0,9 % des patients de grade 2, 2,4 % des patients de grade 3 et 0,2 % des patients de grade 4. Le délai médian d'apparition de l'hépatite était de 70,5 jours (intervalle de 8 à 580 jours). L'hépatite a donné lieu à l'arrêt du rétifanlimab chez 1,5 % des patients. Parmi les patients atteints d'hépatite, 81,3 % des patients ont reçu des corticostéroïdes systémiques et 6,3 % des patients ont reçu un autre immunosuppresseur (mycophénolate mofétil). L'hépatite s'est résolue chez 56,3 % des patients, avec un délai médian de résolution de 22 jours (intervalle de 6 à 104 jours).

Réactions cutanées d'origine immunologique

Des réactions cutanées d'origine immunologique sont survenues chez 9,5 % des patients recevant du rétifanlimab, dont 8 % des patients de grade 2, 1,1 % des patients de grade 3 et 0,2 % des patients de grade 4. Le délai médian d'apparition des réactions cutanées était de 86 jours (intervalle de 2 à 589 jours). Les réactions cutanées ont donné lieu à l'arrêt du rétifanlimab chez 0,7 % des patients. Parmi les patients présentant des réactions cutanées, 32,6 % ont reçu des corticostéroïdes systémiques. Les réactions cutanées se sont résolues chez 72,1 % des patients, avec un délai médian de résolution de 37 jours (intervalle de 3 à 470 jours).

Réactions liées à la perfusion

Des réactions à la perfusion sont survenues chez 6,2 % des patients recevant du rétifanlimab, dont 2,2 % des patients de grade 2 et 0,4 % des patients de grade 3. Les réactions à la perfusion ont donné lieu à l'arrêt du rétifanlimab chez 0,4 % des patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance rigoureuse en vue de détecter d'éventuels signes ou symptômes d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de PD-1/PD-L1 (Programmed cell death protein 1/death ligand 1). Code ATC : L01FF10

Mécanisme d'action

Le rétifanlimab est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé dirigé contre le ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et bloque son interaction avec ses ligands PD-L1 et PD-L2. L'engagement de PD-1 avec ses ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés par les cellules présentatrices d'antigènes et peuvent être exprimés par les cellules tumorales et/ou d'autres cellules du microenvironnement tumoral, entraîne une inhibition de la fonction des lymphocytes T telles que la prolifération, la sécrétion de cytokines et l'activité cytotoxique. Le rétifanlimab se lie au récepteur PD-1, bloque l'interaction avec ses ligands PD-L1 et PD-L2 et potentialise l'activité des lymphocytes T.

Effets pharmacodynamiques

Immunogénicité

Des anticorps anti-médicament (AAM) ont été peu fréquemment détectés. Aucune preuve de l'impact des AAM sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité d'emploi n'a été observée.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'emploi du rétifanlimab ont été étudiées dans le cadre de l'étude PODIUM-201, une étude multirégionale, ouverte, à un seul bras qui incluait des patients atteints d'un CCM localement avancé en rechute ou métastatique qui n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur pour leur maladie avancée. Les patients atteints d'une maladie auto-immune active ou d'une affection médicale nécessitant une immunosuppression, d'une insuffisance hépatique ou rénale sévère, d'une maladie cardiaque cliniquement significative, ayant des antécédents de greffe d'organe ou un score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 n'étaient pas éligibles. Les

patients séropositifs au VIH, ayant une charge virale indétectable, une numération des CD4+ ≥ 300 cellules/microlitre et recevant un traitement antirétroviral étaient éligibles.

Les patients ont reçu 500 mg de rétifanlimab toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable pendant un maximum de 2 ans. L'évaluation de l'efficacité était effectuée toutes les 8 semaines pendant la première année de traitement et 12 semaines par la suite. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité, à savoir, le taux de réponse objective confirmée et la durée de la réponse, ont été évaluées par un comité central d'examen indépendant conformément aux critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) v1.1. Toutes les réponses en cours ont été suivies pendant au moins 12 mois.

Au total, 101 patients étaient inclus dans les analyses d'efficacité. L'âge médian des patients inclus était de 71,1 ans (intervalle de 38 à 90 ans), dont 39 (39 %) âgés de 75 ans ou plus ; 67,3 % des patients étaient des hommes, tous les patients sauf un étaient de race blanche et le score de performance ECOG était de 0 (73,3 %) ou de 1 (26,7 %). Trente-sept pour cent des patients avaient déjà reçu une radiothérapie et 68,3 % avaient subi une intervention chirurgicale antérieure. Quatre-vingt-dix pour cent des patients présentaient une maladie métastatique. Un patient était séropositif au VIH. La majorité des échantillons de tumeurs testés (72,3 %) étaient positifs pour le polyomavirus à cellules de Merkel (MCPyV).

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 3. La durée médiane du traitement était de 10,3 mois (intervalle de 1 jour à 24,8 mois).

Tableau 3 : Résultats d'efficacité dans l'étude POD1UM-201 chez les patients atteints d'un CCM métastatique ou localement avancé en rechute

Critère d'évaluation	ZYNYZ (N = 101)
Taux de réponse objective^a	
Taux de réponse objective (IC à 95 %)	53,5 % (43,3 ; 63,5)
Réponse complète	16,8 %
Réponse partielle	36,6 %
Durée de la réponse	
Médiane en mois (IC à 95 %)	25,3 (14,2 ; NE)
Minimum, maximum (mois)	1,1 ; 38,7+

IC = intervalle de confiance ; NE = non estimable ; + indique une réponse continue.

Durée médiane du suivi : 17,6 mois (intervalle de 1,1 à 38,7 mois).

Efficacité et statut PD-L1/MCPyV

Une activité clinique a été observée indépendamment du statut PD-L1 ou MCPyV. Le Tableau 4 résume les taux de réponse objective par expression PD-L1 tumorale et statut MCPyV des patients atteints de CCM naïfs de chimiothérapie, avec des résultats de biomarqueurs centraux dans l'étude POD1UM-201.

Tableau 4 : Taux de réponse objective par expression PD-L1 tumorale et statut MCPyV

	ZYNYZ Taux de réponse objective (IC à 95 %) N = 101
Expression PD-L1^a à la limite de ≥ 1 %	
Positive (n = 83)	57,8 % (46,5 ; 68,6)
Négative ou manquante (n = 18)	33,3 % (13,3 ; 59,0)
Statut MCPyV	
Positif (n = 73)	52,1 % (40 ; 63,9)
Négatif, équivoque ou manquant (n = 28)	57,1 % (37,2 ; 75,5)

MCPyV = polyomavirus à cellules de Merkel.

^aL'expression PD-L1 était déterminée par IHC en utilisant l'interprétation du score CPS (Combined Positive Score).

Sujets âgés

Sur les 101 patients traités par rétifanlimab dans la population d'efficacité, 76,2 % (77/101) étaient âgés de 65 ans ou plus et 38,6 % (39/101) étaient âgés de 75 ans ou plus. Les taux de réponse objective dans ces groupes d'âge étaient de 55,8 % (IC à 95 % : 44,1 à 67,2) et 48,7 % (IC à 95 % : 32,4 à 65,2), respectivement.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ZYNYZ dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du CCM. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) du rétifanlimab a été caractérisée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population avec des données de concentration recueillies auprès de 634 patients atteints de divers cancers qui ont reçu des doses de rétifanlimab de 1, 3, 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 375 mg toutes les 3 semaines, ou 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg et 750 mg toutes les 4 semaines. L'ASC était proportionnelle à la dose dans la gamme de doses étudiée. La moyenne géométrique (CV %) de la C_{max} et de l'ASC à l'état d'équilibre pour la dose recommandée de 500 mg toutes les 4 semaines était de 193 mg/L (24,1 %) et de 2 190 mg/L (32,4 %) par jour*.

Distribution

La moyenne géométrique (CV %) du volume de distribution à l'état d'équilibre est de 6,1 L (20,2 %).

Biotransformation

La voie métabolique du rétifanlimab n'a pas été caractérisée. On s'attend à ce que le rétifanlimab soit catabolisé par des processus de dégradation des protéines.

Élimination

Une clairance moyenne géométrique (CV %) de 0,314 L/jour (36 %), sans tenir compte de la partie variable dans le temps de la clairance, avec une demi-vie de 14,6 jours (31,5 %) et 18,7 jours (28,7 %), respectivement, après la première dose et à l'état d'équilibre, a été estimée dans les analyses pharmacocinétiques de la population.

Populations particulières

Les facteurs suivants ne devraient pas avoir d'effets cliniquement importants sur la pharmacocinétique du rétifanlimab : âge (intervalle 18 à 94 ans), poids (35 à 133 kg), sexe, race ou charge tumorale.

Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance du rétifanlimab a été évalué par des analyses pharmacocinétiques de population chez des patients présentant une insuffisance rénale légère (n = 277) ou modérée (n = 142) (DFGe compris entre 89 et 30 ml/min/1,73 m² ; n = 419) par rapport

aux patients ayant une fonction rénale normale ($\text{DFGe} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $n = 200$). Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la clairance du rétifanimab. Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($n = 4$, DFGe le plus bas de $26,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Le rétifanimab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale.

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance du rétifanimab a été évalué par des analyses pharmacocinétiques de population chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ($n = 78$; $\text{BT} > \text{LSN}$ à $1,5 \text{ LSN}$ ou $\text{ASAT} > \text{LSN}$) par rapport à des patients présentant une fonction hépatique normale ($n = 555$; BT et $\text{ASAT} \leq \text{LSN}$). Aucune différence cliniquement significative n'a été observée sur la clairance du rétifanimab. Les données sont limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ($n = 1$; BT entre $1,5$ et $3,0$ fois la LSN et toutes valeurs d' ASAT). Le rétifanimab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (BT entre $3,0$ et 10 fois la LSN et toutes valeurs d' ASAT).

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucun effet toxicologique significatif n'a été observé chez les singes dans des études d'une durée allant jusqu'à 13 semaines à des expositions suffisamment supérieures à l'exposition clinique à la dose recommandée de 500 mg de rétifanimab toutes les 4 semaines.

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel de cancérogénicité ou de génotoxicité du rétifanimab.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement chez l'animal n'a été menée avec le rétifanimab. L'une des fonctions centrales de la voie PD-1/PD-L1 est de préserver la grossesse en maintenant la tolérance immunitaire maternelle au fœtus. Dans les modèles murins de grossesse, il a été démontré que le blocage de la signalisation PD-L1 perturbe la tolérance au fœtus et entraîne une augmentation de la perte fœtale ; par conséquent, les risques potentiels liés à l'administration du rétifanimab pendant la grossesse comprennent une augmentation des taux d'avortement ou de mortinaissance. Comme rapporté dans la littérature, aucune malformation liée au blocage de la signalisation PD-1/PD-L1 n'a été observée chez la progéniture de ces animaux ; cependant, des troubles à médiation immunitaire sont apparus chez les souris knock-out PD-1 et PD-L1. Compte tenu de son mécanisme d'action, l'exposition fœtale au rétifanimab pourrait augmenter le risque de développer des troubles à médiation immunitaire ou d'altérer la réponse immunitaire normale.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium trihydraté (pour l'ajustement du pH) (E262)
Acide acétique glacial (E260)
Saccharose
Polysorbate 80 (E433)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments et/ou diluants, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6. Aucun autre médicament ne doit être co-administré dans la même ligne de perfusion.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

2 ans

Après dilution

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C et 8 heures à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps et conditions de stockage avant utilisation sont à la charge de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I, fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle revêtu de FluroTec, une bague en aluminium et un bouchon rabattable en plastique, contenant 20 ml de concentré.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation et administration

- Les médicaments administrés par voie parentérale doivent faire l'objet d'une inspection visuelle à la recherche de particules et de décoloration avant l'administration. Le rétifanimab est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles. Jeter le flacon si la solution est trouble, décolorée ou si des particules visibles sont observées.
- Ne pas agiter le flacon.
- Prélever 20 ml (500 mg) de concentré de rétifanimab du flacon et transférer dans une poche de perfusion intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour préparer une solution diluée dont la concentration finale se situe entre 1,4 mg/ml et 10 mg/ml. Utiliser des poches de perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) et phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP), copolymère de polyoléfine, polyoléfine avec polyamide ou éthylène-acétate de vinyle.
- Mélanger la solution diluée par inversion douce. Ne pas secouer la poche de perfusion.
- D'un point de vue microbiologique, la solution diluée préparée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée :
 - Pendant 8 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C) (temps de perfusion inclus)
OU
 - Pendant 24 heures au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Si elle est réfrigérée, attendre que la solution diluée revienne à température ambiante avant de l'administrer. La solution diluée doit être administrée dans les 4 heures (temps de perfusion inclus) suivant sa sortie du réfrigérateur. Ne pas congeler.

- Jeter si la solution diluée est décolorée ou contient des particules étrangères autres que des traces de particules translucides à blanches.
- Administrer la solution de rétifanimab par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes à l'aide d'une ligne intraveineuse dotée d'un filtre intégré ou additionnel en polyéthersulfone, fluorure de polyvinylidène ou acétate de cellulose stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines, de 0,2 microns à 5 microns, ou d'un filtre intégré ou additionnel avec tamis de 15 microns.
- Ne pas co-administrer d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion.

Élimination

- Le rétifanimab est à usage unique seulement ; jeter toute portion inutilisée qui reste dans le flacon.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1800/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

MacroGenics
9704 Medical Center Drive
Rockville, MD 20850
États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de ZYNYZ dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit convenir avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du

programme éducatif, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

L'objectif du programme éducatif est de minimiser le risque d'effets indésirables d'origine immunologique et d'optimiser l'équilibre bénéfice-risque de ZYNYZ. L'objectif de cet outil est de s'assurer que les informations concernant le traitement du patient par ZYNYZ et ses risques importants d'effets indésirables d'origine immunologique sont conservées par le patient à tout moment et parviennent aux professionnels de santé concernés, le cas échéant. Les informations figurant sur la carte de patient sont axées sur les signes et symptômes d'effets indésirables d'origine immunologique et sur la meilleure marche à suivre par le patient et le professionnel de la santé concerné.

Le titulaire de l'AMM veille à ce que, dans chaque État membre où ZYNYZ est commercialisé, tous les professionnels de la santé censés prescrire ZYNYZ aient accès/reçoivent les supports pédagogiques suivants :

- Notice
- Carte de patient

La **carte patient** doit contenir les principaux messages suivants :

- Un message d'avertissement à l'intention des professionnels de la santé qui traitent le patient à tout moment, y compris en cas d'urgence, indiquant que le patient utilise ZYNYZ
- Que le traitement par ZYNYZ peut augmenter le risque d'effets indésirables d'origine immunologique
- Les signes ou symptômes du problème de sécurité et quand consulter un professionnel de la santé
- Les coordonnées du prescripteur de ZYNYZ

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ZYNYZ 500 mg solution à diluer pour perfusion
rétifanlimab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 20 ml de solution à diluer contient 500 mg de retifanlimab (25 mg/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : E262, E260, saccharose, E433, eau pour préparations injectables
Voir la notice pour davantage d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
500 mg/20 ml
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Administration par voie intraveineuse après dilution.
Lire la notice avant utilisation.
À usage unique seulement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1800/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ZYNYZ 500 mg concentré stérile
rétifanlimab
Administration par voie IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

500 mg/20 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

ZYNYZ 500 mg solution à diluer pour perfusion rétifanlimab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous remettra une carte de patient. Assurez-vous de porter cette carte sur vous pendant votre traitement par ZYNYZ.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que ZYNYZ et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ZYNYZ
3. Comment recevoir ZYNYZ
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ZYNYZ
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que ZYNYZ et dans quels cas est-il utilisé

ZYNYZ contient le principe actif rétifanlimab, un anticorps monoclonal (une protéine qui reconnaît et se fixe à une substance cible spécifique dans l'organisme). ZYNYZ aide votre système immunitaire à combattre votre cancer.

ZYNYZ est utilisé chez l'adulte pour traiter le **carcinome à cellules de Merkel**, un type rare de **cancer de la peau**. Il est administré lorsque le cancer s'est propagé ou est réapparu et qu'il ne peut pas être traité par chirurgie ou radiothérapie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ZYNYZ

Ne recevoir ZYNYZ

- si vous êtes allergique au rétifanlimab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir ZYNYZ si vous avez :

- une maladie où le système immunitaire de l'organisme attaque ses propres cellules
- reçu une greffe d'organe solide ou une greffe de moelle osseuse (cellules souches) provenant d'un donneur
- des problèmes pulmonaires ou respiratoires
- des problèmes de foie ou de rein
- du diabète

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant le traitement ou s'ils s'aggravent :

- **inflammation pulmonaire** (pneumopathie) telle que des difficultés respiratoires, des douleurs thoraciques ou une toux nouvelle ou qui s'aggrave ;
- **inflammation intestinale** (colite) telle que des diarrhées fréquentes avec du sang et/ou des mucosités, plus de selles que d'habitude, des selles sanglantes, noires ou goudronneuses et une douleur ou une sensibilité abdominale intense ;
- **inflammation du foie.** Les symptômes comprennent des nausées ou des vomissements persistants, une perte d'appétit, des douleurs sur le côté droit de l'estomac, un jaunissement des yeux et/ou de la peau, de la somnolence, une urine foncée, des saignements ou des ecchymoses plus facilement que la normale ;
- **problèmes hormonaux** (y compris trouvant leur origine dans l'hypophyse, la thyroïde et les glandes surrénales) qui peuvent affecter le fonctionnement de ces glandes. Les symptômes comprennent une accélération du rythme cardiaque, des étourdissements, des évanouissements, une fatigue extrême, des maux de tête persistants ou inhabituels, un changement de poids, une perte de cheveux, une sensation de froid ou de la constipation ;
- **diabète de type 1 ou acidocétose diabétique.** Les symptômes du diabète comprennent une sensation de faim ou de soif plus importante que d'habitude, des mictions fréquentes, une perte de poids, une sensation de fatigue ou de maladie. Les symptômes de l'acidocétose diabétique comprennent des difficultés à penser clairement, de la somnolence, des douleurs à l'estomac, une respiration rapide et profonde, une haleine sucrée ou fruitée, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou un changement d'odeur des urines ou de la sueur ;
- **inflammation des reins.** Les symptômes comprennent une diminution du volume d'urine, une urine mousseuse, la présence ou des traces de sang dans l'urine qui peuvent changer sa couleur, des chevilles enflées ou une perte d'appétit ;
- **problèmes de peau** pouvant entraîner une réaction cutanée grave connue sous le nom de nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson. Les symptômes comprennent des éruptions cutanées, des démangeaisons, des cloques cutanées ou des ulcères dans la bouche ou dans la muqueuse du nez, de la gorge ou de la région génitale ;
- **inflammation dans d'autres parties du corps** telles que les yeux (changements de la vue), les articulations, les muscles, les nerfs, le pancréas (les symptômes comprennent des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements) ou du muscle cardiaque ;
- **réactions liées à la perfusion** telles que frissons, tremblements, rigueur, fièvre, démangeaisons, éruption cutanée, bouffées vasomotrices ou gonflement du visage, essoufflement ou respiration sifflante, sensation d'étourdissement ou d'évanouissement.

Si vous présentez l'un des symptômes mentionnés ci-dessus pendant le traitement, n'essayez pas de traiter vos symptômes avec d'autres médicaments par vous-même. Votre médecin pourra :

- vous donner d'autres médicaments pour prévenir les complications et réduire vos symptômes,
- vous surveiller,
- suspendre la dose suivante de ZYNYZ,
- arrêter votre traitement ou
- ralentir ou arrêter votre perfusion en fonction de la gravité de la réaction, si vous avez une réaction liée à la perfusion lorsque vous recevez ZYNYZ.

Notez que les symptômes énumérés ci-dessus **apparaissent parfois tardivement** et peuvent survenir des semaines ou des mois après votre dernière dose.

Les complications de rejet d'une greffe d'organe solide, y compris la maladie du greffon contre l'hôte, chez les patients qui ont reçu une greffe de moelle osseuse (cellules souches) provenant d'un donneur peuvent entraîner la mort. Elles peuvent survenir si vous recevez une greffe avant ou après le traitement par ZYNYZ. Votre médecin surveillera l'apparition éventuelle de ces complications.

Enfants et adolescents

ZYNYZ ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans ce groupe de patients.

Autres médicaments et ZYNYZ

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela s'applique en particulier aux médicaments qui suppriment votre système immunitaire, tels que les corticostéroïdes, qui peuvent perturber l'effet de ZYNYZ. Une fois sous traitement par ZYNYZ, votre médecin pourra vous prescrire des corticostéroïdes pour réduire les effets secondaires que vous pourriez développer pendant le traitement. Cela n'affectera pas l'effet du médicament.

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière dose de ZYNYZ.

Grossesse

Vous ne devez pas recevoir ZYNYZ si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin vous le recommande expressément. ZYNYZ peut causer des effets nocifs ou la mort de votre bébé à naître. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Allaitement

On ne sait pas si ZYNYZ passe dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ZYNYZ a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous vous sentez fatigué(e), ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

ZYNYZ contient du sodium

Ce médicament contient moins 1 mmol (23 mg) de sodium par unité de dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ». Toutefois, avant de vous être administré, ZYNYZ est mélangé à une solution pouvant contenir du sodium. Parlez à votre médecin si vous suivez un régime pauvre en sel.

3. Comment recevoir ZYNYZ

ZYNYZ vous sera administré dans un hôpital ou une clinique, sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

La dose recommandée de ZYNYZ est de 500 mg tous les 4 semaines.

Votre médecin vous prescrira ZYNYZ sous forme de goutte à goutte dans une veine (perfusion intraveineuse) qui durera environ 30 minutes.

Votre médecin décidera du nombre de traitements dont vous avez besoin.

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir ZYNYZ

Il est très important que vous ne manquiez pas une dose de ce médicament. Contactez immédiatement votre médecin ou votre hôpital pour fixer un nouveau rendez-vous.

Si vous arrêtez de prendre ZYNYZ

L'arrêt de votre traitement peut arrêter l'effet du médicament. N'arrêtez pas le traitement par ZYNYZ sans l'accord de votre médecin.

Carte patient

Vous trouverez des informations importantes provenant de cette notice sur la carte patient qui vous a été remise par votre médecin. Il est important que vous portiez cette carte patient et que vous la montriez à votre partenaire ou à vos soignants.

Si vous avez d'autres questions sur votre traitement, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

ZYNYZ peut entraîner des effets secondaires graves, qui peuvent parfois engager le pronostic vital et entraîner la mort. Ces effets secondaires peuvent survenir à tout moment pendant le traitement, ou même après la fin de votre traitement. Vous pourriez développer plusieurs effets secondaires simultanément (voir rubrique 2, « Mises en garde et précautions » pour les symptômes).

Si vous remarquez l'un des **effets secondaires graves** suivants, **signalez-le immédiatement à votre médecin** :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- inflammation pulmonaire (*pneumopathie*)
- inflammation intestinale (*colite*)
- inflammation du foie (*hépatite*)
- atteinte des cellules hépatiques (*atteinte hépatocellulaire*)
- atteinte rénale soudaine (*insuffisance rénale aiguë*)
- insuffisance rénale (*insuffisance rénale*)
- réactions liées à la perfusion qui peuvent provoquer des symptômes tels que des frissons, des tremblements ou de la fièvre, des démangeaisons ou des éruptions cutanées, des bouffées de chaleur ou un gonflement du visage, un essoufflement ou une respiration sifflante, des étourdissements ou des nausées.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- inflammation de l'hypophyse à la base du cerveau (*hypophysite*)
- acide dans le sang produit par le diabète (*acidocétose diabétique*)
- lésions nerveuses causant un engourdissement et une faiblesse (*polyneuropathie*)
- nerf pincé causé par une lésion de la racine du ou des nerfs de la colonne vertébrale (*radiculopathie*)
- lésions nerveuses du larynx utilisé pour respirer, avaler et parler (*paralyse des cordes vocales*)
- inflammation des yeux (*uvéïte*)
- inflammation de la cornée ou du tissu clair à l'avant de l'œil (*kératite*)
- inflammation de l'enveloppe du cœur qui provoque souvent une douleur thoracique aiguë (*péricardite*)
- inflammation du muscle cardiaque (*myocardite*)
- inflammation du pancréas (*pancréatite*)

D'autres effets indésirables peuvent survenir à raison des fréquences suivantes :

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- baisse de l'appétit
- diarrhée

- nausée
- constipation
- éruption cutanée
- démangeaisons de la peau (*prurit*)
- douleurs articulaires (*arthralgie*)
- fatigue (*asthénie*)
- fièvre

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- thyroïde hypoactive (*hypothyroïdie*)
- thyroïde hyperactive (*hyperthyroïdie*)
- sensation anormale telle que picotements ou engourdissement des mains ou des pieds (*paresthésies*)
- augmentation du taux sanguin d'enzymes hépatiques, y compris l'alanine aminotransférase, l'aspartate aminotransférase
- augmentation du taux sanguin de bilirubine
- augmentation du taux sanguin de créatinine
- augmentation du taux sanguin de thyroïdostimuline
- augmentation du taux d'amylase, une enzyme qui décompose l'amidon
- augmentation des niveaux de lipase, une enzyme qui décompose les graisses

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- diminution de la sécrétion d'hormones produites par les glandes surrénales (insuffisance surrénalienne)
- inflammation de la thyroïde (*thyroïdite*)
- inflammation des voies biliaires (*cholangite*)
- augmentation des taux sanguins de bilirubine provoquant un jaunissement des yeux et de la peau (*hyperbilirubinémie*)
- inflammation articulaire (*arthrite*)
- inflammation musculaire (*myosite*)
- inflammation du tissu entre le muscle et la peau pouvant provoquer un gonflement de la peau (*fasciite à éosinophiles*)
- inflammation des muscles causant douleur ou raideur (*polymyalgie rhumatismale*)
- diminution des taux sanguins de thyroïdostimuline

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ZYNYZ

ZYNYZ vous sera administré dans un hôpital ou une clinique et les professionnels de la santé seront responsables de sa conservation.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Une fois préparée, la perfusion peut être conservée jusqu'à 24 heures entre 2 °C et 8 °C ou 8 heures entre 20 °C et 25 °C, de la préparation jusqu'à la fin de la perfusion.

Ne conservez aucun médicament non utilisé en vue de le réutiliser. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ZYNYZ

- La substance active est le rétifanlimab.
Un ml de solution à diluer pour perfusion contient 25 mg de rétifanlimab.
Un flacon de 20 ml de solution à diluer contient 500 mg de rétifanlimab.
- Les autres composants sont l'acétate de sodium trihydraté (E262), l'acide acétique (glacial) (E260), le saccharose, le polysorbate 80 (E433), l'eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2 « ZYNYZ contient du sodium ».

Comment se présente ZYNYZ et contenu de l'emballage extérieur

ZYNYZ est une solution à diluer pour perfusion limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle (concentré stérile).

Il se présente dans une boîte contenant 1 flacon en verre de 20 ml de solution à diluer.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes s'adressent uniquement aux professionnels de la santé :

Préparation et administration

- Les médicaments administrés par voie parentérale doivent faire l'objet d'une inspection visuelle à la recherche de particules et de décoloration avant l'administration. Le rétifanlimab est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles. Jeter le flacon si la solution est trouble, décolorée ou si des particules visibles sont observées.
- Ne pas agiter le flacon.
- Prélever 20 ml (500 mg) de solution à diluer de rétifanlimab du flacon et transférer dans une poche de perfusion intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour préparer une solution diluée dont la concentration finale se situe entre 1,4 mg/ml et 10 mg/ml. Utiliser des poches de perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) et phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP), copolymère de polyoléfine, polyoléfine avec polyamide ou éthylène-acétate de vinyle.
- Mélanger la solution diluée par inversion douce. Ne pas secouer la poche de perfusion.

- D'un point de vue microbiologique, la solution diluée préparée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée :
 - Pendant 8 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C) (temps de perfusion inclus)
OU
 - Pendant 24 heures au réfrigérateur à (2 °C à 8 °C). Si elle est réfrigérée, attendre que la solution diluée revienne à température ambiante avant de l'administrer. La solution diluée doit être administrée dans les 4 heures (temps de perfusion inclus) suivant sa sortie du réfrigérateur. Ne pas congeler.
- Jeter si la solution diluée est décolorée ou contient des particules étrangères autres que des traces de particules translucides à blanches.
- Administrer la solution de rétifanimab par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes à l'aide d'une ligne intraveineuse dotée d'un filtre intégré ou additionnel en polyéthersulfone, fluorure de polyvinylidène ou acétate de cellulose stérile, apyrogène, à faible liaison aux protéines, de 0,2 microns à 5 microns, ou d'un filtre intégré ou additionnel avec tamis de 15 microns.
- Ne pas co-administrer d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion.

Élimination

- Le rétifanimab est à usage unique seulement ; jeter toute portion inutilisée qui reste dans le flacon.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.