

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZYNYZ 500 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een flacon van 20 ml concentraat bevat 500 mg retifanlimab.

Elke ml concentraat bevat 25 mg retifanlimab.

Retifanlimab is een *anti-programmed cell death-1* (PD-1) immunoglobuline G4 (IgG4) gehumaniseerd monoklonaal antilichaam geproduceerd in een suspensiecultuur van ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO), met behulp van recombinant DNA-techniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van 5,1 en een osmolaliteit tussen 275 en 355 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Plaveiselcelcarcinoom van het anale kanaal (SCAC)

ZYNYZ is geïndiceerd in combinatie met carboplatine en paclitaxel voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd of met inoperabel lokaal recidiverend plaveiselcelcarcinoom van het anale kanaal (SCAC).

Merkelcelcarcinoom (MCC)

ZYNYZ is geïndiceerd als monotherapie voor de eerstelijnsbehandeling bij volwassen patiënten met gemetastaseerd of recidiverend lokaal gevorderd merkelcelcarcinoom (MCC) dat niet vatbaar is voor curatieve chirurgie of bestraling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden geïnitieerd en gemonitord door een arts die ervaring heeft met het behandelen van kanker.

Dosering

Plaveiselcelcarcinoom van het anale kanaal (SCAC)

De aanbevolen dosis is 500 mg retifanlimab elke 4 weken, toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, in combinatie met carboplatine en paclitaxel gedurende 6 cycli, gevolgd door retifanlimab 500 mg als monotherapie elke 4 weken voor alle daaropvolgende cycli. De behandeling

dient te worden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit, met een maximale duur van 1 jaar.

Voor de dosering en toediening van carboplatine en paclitaxel, inclusief aanbevolen patiëntmanagement, wordt verwezen naar de respectieve Samenvattingen van de Productkenmerken (SmPC).

Merkelcelcarcinoom (MCC)

De aanbevolen dosering is 500 mg retifanlimab elke 4 weken toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. De behandeling moet gedurende maximaal 2 jaar worden voortgezet, tot aan ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Dosisaanpassingen

Dosisescalatie of -verlaging van retifanlimab is niet geïndiceerd.

De aanbevolen dosisaanpassingen om immuungerelateerde bijwerkingen te beheersen staan in tabel 1 (zie ook rubriek 4.4 en 4.8).

Tabel 1: Aanbevolen dosisaanpassingen voor ZYNYZ

Bijwerking	Ernst ^a	Dosisaanpassing
Pneumonitis	Graad 2	Staken tot de bijwerking is hersteld tot graad 0-1.
	Graad 3 of 4	Permanent staken.
Colitis	Graad 2 of 3	Staken tot de bijwerking is hersteld tot graad 0-1.
	Recidiverend graad 3 of graad 4	Permanent staken.
Hepatitis zonder tumorbetrokkenheid van de lever OF Totaalbilirubine verhoogd	Graad 3 met ASAT of ALAT meer dan 3 maar niet meer dan 8 keer ULN OF TB verhoogd tot meer dan 1,5 en maximaal 3 keer ULN	Staken tot de bijwerking is hersteld tot graad 0-1. Permanent staken indien er geen verbetering optreedt binnen 12 weken na aanvang van steroïden of indien het niet lukt om prednison te verlagen tot minder dan 10 mg/dag (of gelijkwaardig) binnen 12 weken na aanvang van steroïden.
	Graad 4 met ASAT of ALAT meer dan 8 keer ULN OF TB meer dan 3 keer ULN	Permanent staken.
Hepatitis met tumorbetrokkenheid van de lever OF Totaalbilirubine verhoogd	Graad 3 met ASAT of ALAT meer dan 5 en maximaal 10 keer ULN OF TB meer dan 1,5 maar niet meer dan 3 keer ULN	Staken tot de bijwerking is hersteld tot graad 0-1. Permanent staken indien er geen verbetering optreedt binnen 12 weken na aanvang van steroïden of indien het niet lukt om prednison te verlagen tot minder dan 10 mg/dag (of gelijkwaardig) binnen 12 weken na aanvang van steroïden.
	Graad 4 met ASAT- of ALAT-verhoging van meer dan 10 keer ULN OF TB meer dan 3 keer ULN	Permanent staken.

Bijwerking	Ernst ^a	Dosisaanpassing
Endocrinopathieën • Bijnierinsufficiëntie • Hypothyreoïdie • Hyperthyreoïdie • Diabetes mellitus type 1 • Hyperglykemie • Hypofysitis	Bijnierinsufficiëntie graad 2	Staken tot de bijwerking is hersteld tot graad 0-1 of anderszins klinisch stabiel is.
	Bijnierinsufficiëntie graad 3 of 4	Staken tot de bijwerking is hersteld tot graad 0-1. Permanent staken indien er geen verbetering optreedt binnen 12 weken na aanvang van steroïden of indien het niet lukt om prednison te verlagen tot minder dan 10 mg/dag (of gelijkwaardig) binnen 12 weken na aanvang van steroïden.
	Hypothyreoïdie graad 3 of 4	Staken tot de bijwerking is hersteld tot graad 0-1 of anderszins klinisch stabiel is.
	Hyperthyreoïdie graad 3 of 4	Staken tot de bijwerking is hersteld tot graad 0-1 of anderszins klinisch stabiel is.
	Diabetes mellitus type 1 (of hyperglykemie) graad 3 of 4	Staken tot de bijwerking is hersteld tot graad 0-1 of anderszins klinisch stabiel is.
	Hypofysitis graad 2 (asymptomatisch)	Staken tot de bijwerking is hersteld tot graad 0-1. Mag opnieuw gestart worden na regulatie door hormoonsubstitutie therapie (HST).
	Hypofysitis graad 2 (symptomatisch, bijv. hoofdpijn, visusstoornissen)	Staken tot de bijwerking is hersteld tot graad 0-1. Mag opnieuw gestart worden na regulatie door hormoonsubstitutie therapie (HST), indien geïndiceerd en de steroïden volledig zijn afgebouwd.
	Hypofysitis graad 3 of 4 (symptomatisch)	Staken tot de bijwerking is hersteld tot graad 0-1. Permanent staken indien er geen verbetering optreedt binnen 12 weken na aanvang van steroïden of indien het niet lukt om prednison te verlagen tot minder dan 10 mg/dag (of gelijkwaardig) binnen 12 weken na aanvang van steroïden.
Nefritis met nierdisfunctie	Graad 2 met verhoogd creatinine in het bloed	Staken tot de bijwerking is hersteld tot graad 0-1.
	Graad 3 of 4 met verhoogd creatinine in het bloed	Permanent staken. ^b

Bijwerking	Ernst ^a	Dosisaanpassing
Huidreacties	Graad 3 of vermoeden van SJS of vermoeden van TEN	Staken tot de bijwerking is hersteld tot graad 0-1.
	Aanhoudend graad 2 (≥ 2 weken)	
	Graad 4 of bevestigd SJS of bevestigde TEN	Permanent staken.
Myocarditis	Bevestigd graad 2, 3 of 4	Permanent staken.
Overige immuungerelateerde bijwerkingen (inclusief myositis, encefalitis, demyeliniserende neuropathie, Guillain-Barré-syndroom, sarcoïdose, auto-immuun hemolytische anemie, pancreatitis, uveïtis, diabetische ketoacidose, artralgie)	Graad 3	Staken tot de bijwerking is hersteld tot graad 0-1.
	Graad 4	Permanent staken.
Aanhoudende immuungerelateerde bijwerkingen (exclusief endocrinopathieën) graad 2 of 3	Graad 2 of 3 (≥ 12 weken na de laatste dosis)	Permanent staken.
	Recidiverend graad 3 of 4	
	Recidiverend pneumonitis graad 2	
Infusiegerelateerde reacties	Graad 1	Onderbreek of vertraag de infusiesnelheid.
	Graad 2	Eerste voorval: infusie onderbreken en hervatten met 50% van de oorspronkelijke snelheid indien de symptomen binnen 1 uur verdwijnen. Latere voorvallen: permanent staken na aanbevolen profylaxe.
	Graad 3	Permanent staken. Indien er een snelle respons is op symptomatische behandeling en/of op een korte onderbreking van de infusie, hoeft de retifanimab niet permanent te worden gestaakt.
	Graad 4	Permanent staken.

ASAT = aspartaat-aminotransferase; ALAT = alanine-aminotransferase; ULN = bovengrens van normaal; TB = totaalbilirubine; SJS = Stevens-Johnson-syndroom; TEN = toxische epidermale necrolyse.

^a Toxiciteit ingedeeld volgens de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v5 van het *National Cancer Institute* (NCI).

^b Alleen permanent staken indien retifanimab direct betrokken is bij niertoxiciteit.

Patiëntenwaarschuwingskaart

Alle voorschrijvers van ZYNYZ moeten vertrouwd zijn met de patiëntenwaarschuwingskaart en de patiënten hierover informeren door uit te leggen wat zij moeten doen indien ze eventuele symptomen ervaren van immuungerelateerde bijwerkingen. De patiëntenwaarschuwingskaart wordt verstrekt aan alle patiënten die met retifanimab worden behandeld.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Nierfunctiestoornissen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte of matige nierfunctiestoornissen. Er zijn onvoldoende gegevens voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) en geen gegevens voor patiënten met terminaal nierfalen, waardoor er geen dosisaanbevelingen kunnen worden gegeven (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte leverfunctiestoornissen. Er zijn onvoldoende gegevens voor patiënten met matige leverfunctiestoornissen en geen gegevens voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, waardoor er geen dosisaanbevelingen kunnen worden gegeven (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van retifanlimab bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar met plaveiselcelcarcinoom van het anale kanaal en merkelcelcarcinoom.

Wijze van toediening

ZYNYZ is voor intraveneus gebruik. Het moet worden verdund en toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

ZYNYZ mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinjectie.

ZYNYZ mag uitsluitend worden toegediend via een intraveneuze lijn met een steriele, niet-pyrogene in-line- of add-on-filter van 0,2 micron tot 5 micron of in-line- of add-on-filter met membraan van 15 micron met lage eiwitbinding en gemaakt van polyethersulfon, polyvinylideenfluoride of celluloseacetaat. Er mogen geen andere geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend via dezelfde infusielijn.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Immuungerelateerde bijwerkingen

Bij patiënten die behandeld worden met retifanlimab kunnen ernstige of dodelijke immuungerelateerde bijwerkingen optreden. Immuungerelateerde bijwerkingen kunnen optreden in elk orgaan of weefsel en kunnen meer dan één lichaamssysteem tegelijk aantasten. Hoewel immuungerelateerde bijwerkingen meestal optreden tijdens de behandeling, kunnen symptomen ook optreden na het staken van de behandeling. Belangrijke immuungerelateerde bijwerkingen die in deze rubriek worden vermeld, omvatten niet alle mogelijke immuungerelateerde bijwerkingen.

Vroegtijdige identificatie en behandeling van immuungerelateerde bijwerkingen is essentieel om veilig gebruik van retifanlimab te waarborgen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen en tekenen van immuungerelateerde bijwerkingen. De bloedonderzoeken, waaronder leverfunctietesten

en schildklierfunctietesten, moeten bij aanvang van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling worden geëvalueerd. Bij een vermoeden van immuungerelateerde bijwerkingen moet een adequate evaluatie inclusief raadpleging van specialisten worden uitgevoerd om de etiologie te bevestigen of een andere oorzaak uit te sluiten.

Afhankelijk van de ernst van de bijwerking moet de behandeling met retifanlimab worden onderbroken of permanent worden gestaakt en moeten corticosteroïden (1 tot 2 mg/kg prednison per dag of gelijkwaardig) of een andere geschikte behandeling worden toegediend. Na verbetering tot graad ≤ 1 moet worden begonnen met het afbouwen van corticosteroïden en dit moet ten minste 1 maand worden volgehouden (zie tabel 1).

Bij patiënten met een reeds bestaande auto-immuunziekte (AIZ) suggereren gegevens uit observationele onderzoeken dat het risico op immuungemedieerde bijwerkingen na een behandeling met een immuun-‘checkpoint’-remmer groter kan zijn dan het risico bij patiënten zonder reeds bestaande AIZ. Daarnaast waren er vaak opflakkingen van de onderliggende AIZ, maar de meeste waren licht en beheersbaar. Specifieke gegevens over retifanlimab zijn echter schaars.

Immuungerelateerde pneumonitis

Er is immuungerelateerde pneumonitis gemeld bij patiënten die retifanlimab ontvingen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van pneumonitis. Vermoedelijke pneumonitis moet worden bevestigd met röntgenfoto's en andere oorzaken moeten worden uitgesloten. Patiënten moeten worden behandeld met aanpassingen van de behandeling met retifanlimab en corticosteroïden (zie tabel 1).

Immuungerelateerde colitis

Er is immuungerelateerde colitis gemeld bij patiënten die retifanlimab ontvingen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van colitis en moeten worden behandeld met aanpassingen van de behandeling met retifanlimab, anti-diarreemiddelen en corticosteroïden (zie tabel 1).

Immuungerelateerde hepatitis

Er is immuungerelateerde hepatitis gemeld bij patiënten die retifanlimab ontvingen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op afwijkende leverfunctietests voorafgaand aan en periodiek tijdens de behandeling, zoals geïndiceerd op basis van klinische evaluatie en behandeld met aanpassingen van de behandeling met retifanlimab en corticosteroïden (zie tabel 1). Voor hepatitis van graad 1 moet de frequentie van de leverfunctietests worden verhoogd naar tweemaal per week totdat de leverfunctietests weer terug zijn op de baselinewaarde.

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Er zijn immuungerelateerde endocrinopathieën, waaronder hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, bijnierinsufficiëntie, hypofysitis en diabetische ketoacidose gemeld bij patiënten die retifanlimab ontvingen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op afwijkende schildklierfunctietesten voorafgaand aan en periodiek tijdens de behandeling en op cortisol, zoals aangegeven op basis van symptomen en/of dalend schildklierstimulerend hormoon.

Hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie

Immuungerelateerde hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie (inclusief thyroïditis) zijn gemeld bij patiënten die retifanlimab ontvingen. Immuungerelateerde hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie (inclusief thyroïditis) moeten worden behandeld met aanpassingen van de behandeling met retifanlimab zoals aanbevolen in tabel 1.

Hypofysitis

Er is immuungerelateerde hypofysitis gemeld bij patiënten die retifanlimab ontvingen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hypofysitis en moeten op klinische indicatie worden behandeld met aanpassingen van de behandeling met retifanlimab, corticosteroïden en hormoonvervanging (zie tabel 1).

Bijnierinsufficiëntie

Er is immuungerelateerde bijnierinsufficiëntie gemeld bij patiënten die retifanlimab ontvingen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op klinische tekenen en symptomen van bijnierinsufficiëntie en moeten worden behandeld met corticosteroïden en hormoonvervanging, zoals klinisch geïndiceerd (zie tabel 1).

Diabetes mellitus type 1

Er is immuungerelateerde diabetes mellitus type 1 waargenomen bij patiënten behandeld met PD-1-remmers (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op hyperglykemie en tekenen en symptomen van diabetes zoals aangegeven op basis van klinische evaluatie en moeten worden behandeld met orale anti-hyperglykemische geneesmiddelen of insuline en aanpassingen van de behandeling met retifanlimab (zie tabel 1).

Immuungerelateerde nefritis

Er is immuungerelateerde nefritis gemeld bij patiënten die retifanlimab ontvingen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op veranderingen in de nierfunctie en worden behandeld met aanpassingen van de behandeling met retifanlimab en corticosteroïden (zie rubriek 4.2).

Immuungerelateerde huidreacties

Immuungerelateerde huidreacties, zoals toxische epidermale necrolyse, zijn gemeld bij patiënten die retifanlimab ontvingen (zie rubriek 4.8). Stevens-Johnson-syndroom is gemeld als bijwerking bij patiënten die behandeld werden met PD-1-remmers. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van huidreacties. Immuungerelateerde huidreacties moeten worden behandeld zoals aanbevolen in tabel 1.

Voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van retifanlimab wordt overwogen bij een patiënt die eerder een ernstige of levensbedreigende huidreactie als bijwerking heeft gehad bij eerdere behandeling met andere checkpointremmers.

Overige immuungerelateerde bijwerkingen

Er zijn klinisch significante, immuungerelateerde bijwerkingen gemeld bij patiënten die tijdens klinische onderzoeken werden behandeld met retifanlimab, waaronder uveïtis, artritis, myositis, demyeliniserende polyneuropathie (bijv. Guillain-Barré-syndroom), pancreatitis, myocarditis, cholangitis en stomatitis (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van immuungerelateerde bijwerkingen en worden behandeld met aanpassingen van de behandeling met retifanlimab zoals beschreven in rubriek 4.2.

Infusiegerelateerde reacties

Zoals bij elk therapeutisch eiwit kan retifanlimab infusiegerelateerde reacties veroorzaken, waarvan sommige ernstig kunnen zijn. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infusiegerelateerde reacties. De behandeling met retifanlimab moet worden onderbroken, of de infusiesnelheid moet worden verlaagd, of de behandeling moet permanent worden gestaakt op basis van de ernst van de reactie en de respons op de behandeling (zie rubriek 4.2). Premedicatie met een antipyreticum en/of een antihistaminicum moet worden overwogen voor patiënten die eerder klinisch significante reacties hebben gehad op infusies met therapeutische eiwitten (zie rubriek 4.8).

Hematologie

Gelijktijdige toediening van retifanlimab met carboplatine en paclitaxel verhoogt het risico en de ernst van neutropenie.

Frequente hematologische monitoring wordt aanbevolen en de behandelingsrichtlijnen voor neutropenie dienen te worden gevolgd.

Transplantatie-gerelateerde bijwerkingen

Afstoting van solide-orgaantransplantaten

Afstoting van solide-orgaantransplantaten is gemeld in de postmarketing setting bij patiënten die behandeld zijn met PD-1-remmers. Behandeling met retifanlimab kan het risico op afstoting verhogen bij ontvangers van transplantaten van solide organen. Bij deze patiënten moet het voordeel van behandeling met retifanlimab worden afgewogen tegen het risico van mogelijke orgaanafstoting.

Complicaties van allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)

Dodelijke en andere ernstige complicaties kunnen optreden bij patiënten die allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) ondergaan voor of na behandeling met een PD-1/PD-L1-blokkerend antilichaam. Transplantatie-gerelateerde complicaties zijn onder andere hyperacute graft-versus-host ziekte (*Graft-versus-host disease* of GvHD), acute GvHD, chronische GvHD, veno-occlusieve leveraandoening na conditioning met verminderde intensiteit en febril syndroom dat steroïden vereist (zonder geïdentificeerde infectieuze oorzaak). Deze complicaties kunnen optreden ondanks interventie therapie tussen PD-1/PD-L1-blokkade en allogene HSCT. Patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord op tekenen van transplantatie-gerelateerde complicaties en onmiddellijk ingrijpen kan nodig zijn. Overweeg het voordeel versus de risico's van behandeling met een PD-1/PD-L1-blokkerend antilichaam voorafgaand aan of na een allogene HSCT.

Patiënten uitgesloten van het klinische programma

Patiënten met de volgende status werden uitgesloten van het klinische programma: een prestatiescore van ≥ 2 volgens de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) bij baseline; symptomatische metastasen in het centrale zenuwstelsel; voorafgaande immunotherapie of auto-immuunziekte waarvoor systemische behandeling met immunosuppressiva nodig was; voorgeschiedenis van andere maligniteiten in de afgelopen 3 jaar; orgaantransplantatie; of een actieve hepatitisinfectie. Patiënten met een ongecontroleerde hiv-infectie (CD4+-telling < 300 cellen/ μ l, detecteerbare virale lading of die geen hoogactieve antiretrovirale therapie kregen) werden ook uitgesloten.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele farmacokinetische onderzoeken naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met retifanlimab. Aangezien retifanlimab uit de circulatie wordt geklaard door katabolisme, worden er geen metabole interacties tussen geneesmiddelen verwacht.

Het gebruik van systemische corticosteroïden of immunosuppressiva vóór het starten van retifanlimab, met uitzondering van fysiologische doses systemische corticosteroïden (≤ 10 mg/dag prednison of gelijkwaardig), moet worden vermeden vanwege hun mogelijke interferentie met de farmacodynamische activiteit en werkzaamheid van retifanlimab. Na het starten van retifanlimab kunnen systemische corticosteroïden of andere immunosuppressiva wel worden gebruikt om immuungerelateerde bijwerkingen te behandelen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Retifanlimab is naar verwachting geen slachtoffer of veroorzaker van interacties tussen geneesmiddelen waarbij geneesmiddeltransporteiwitten of CYP-enzymen betrokken zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met retifanlimab en gedurende ten minste 4 maanden na de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van retifanlimab bij zwangere vrouwen. Er zijn geen onderzoeken met retifanlimab uitgevoerd naar de reproductie bij dieren. Uit dieronderzoek is gebleken dat remming van de PD-1/PD-L1-route kan leiden tot een verhoogd risico op immuun-gemedieerde afstoting van de zich ontwikkelende foetus met foetale sterfte als gevolg. Daarom kan retifanlimab, gebaseerd op het werkingsmechanisme, letsel veroorzaken bij de foetus wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Van menselijke IgG4-immunoglobulinen is bekend dat ze de placenta passeren. Retifanlimab kan daarom mogelijk worden overgedragen van de moeder op de zich ontwikkelende foetus. ZYNYZ wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of retifanlimab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van retifanlimab in dierlijke melk.

Het is bekend dat menselijke IgG's de eerste paar dagen na de geboorte in moedermelk worden uitgescheiden. Kort daarna nemen ze af tot lage concentraties. Daarom kan een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt gedurende deze korte periode niet worden uitgesloten. Er moet voor deze specifieke periode worden besloten dat borstvoeding moet worden gestaakt, of dat behandeling met retifanlimab ofwel moet worden gestaakt ofwel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen. Daarna kan retifanlimab worden gebruikt tijdens de borstvoeding als dat klinisch noodzakelijk is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van retifanlimab op de vruchtbaarheid. Er is geen reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd om het effect van retifanlimab op de vruchtbaarheid te evalueren.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ZYNYZ heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vanwege mogelijke bijwerkingen zoals vermoeidheid (zie rubriek 4.8) moeten patiënten worden geadviseerd voorzichtig te zijn met autorijden of het bedienen van machines totdat zij er zeker van zijn dat retifanlimab geen nadelige invloed op hen heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er zijn immuungerelateerde bijwerkingen opgetreden met retifanlimab. De meeste hiervan, waaronder ernstige reacties, verdwenen na het instellen van een geschikte medische behandeling of het staken van retifanlimab (zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' hieronder).

De veiligheid van retifanlimab als monotherapie is geëvalueerd bij 452 patiënten met gevorderde solide maligniteiten die de aanbevolen dosis van 500 mg om de 4 weken ontvingen, onder wie 107 patiënten met gemetastaseerd of recidiverend lokaal gevorderd MCC. De mediane duur van de behandeling was 5,4 maanden (spreiding: 1 dag - 27 maanden). De meest voorkomende bijwerkingen waren vermoeidheid (35,4%), huiduitslag (18,8%), diarree (18,6%), anemie (16,2%), pruritus (15,9%), artralgie (13,3%), constipatie (13,3%), misselijkheid (13,3%), pyrexie (13,1%) en verminderde eetlust (12,6%). Bijwerkingen waren ernstig bij 11,7% van de patiënten. De meeste ernstige bijwerkingen waren immuungerelateerde bijwerkingen.

ZYNYZ werd bij 8% van de patiënten definitief gestaakt vanwege bijwerkingen. De meeste daarvan waren immuungerelateerd.

De veiligheid van retifanlimab in combinatie met carboplatine en paclitaxel is geëvalueerd bij 154 patiënten met gemetastaseerd of inoperabel lokaal recidiverend SCAC. De mediane duur van de

behandeling met rituximab bedroeg 7,4 maanden (spreiding: 1 dag – 14,6 maanden). De meest voorkomende bijwerkingen waren neutropenie (70,1%), pruritus (24%), rash (23,4%), lymfopenie (14,3%), hypothyreoïdie (14,3%) en alanine-aminotransferase verhoogd (10,4%). Bijwerkingen waren ernstig bij 13,6% van de patiënten; de ernstigste bijwerkingen waren immuungerelateerde bijwerkingen. ZYNYZ werd definitief stopgezet wegens bijwerkingen bij 5,8% van de patiënten; de meeste daarvan betroffen immuungerelateerde voorvallen.

Bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gemeld in de gepoolde dataset voor patiënten behandeld met ZYNYZ als monotherapie (N = 452) en in combinatie met carboplatine en paclitaxel (N = 154) worden weergegeven in tabel 2.

Deze bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en per frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt op volgorde van afnemende incidentie.

Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met retifanlimab

	Retifanlimab monotherapie (N = 452)		Retifanlimab in combinatie met carboplatine en paclitaxel (N = 154)	
Systeem/orgaanklasse	Frequentie van alle graden	Frequentie van graad 3-4	Frequentie van alle graden	Frequentie van graad 3-4
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeerv vaak Anemie ^a	Vaak Anemie ^a	Zeerv vaak Lymfopenie ^b Neutropenie ^c	Zeerv vaak Neutropenie ^c Vaak Lymfopenie ^b
Endocriene aandoeningen	Vaak Hypothyreoïdie Hyperthyreoïdie Soms Bijnierinsufficiëntie Thyroiditis ^d Hypofysitis Diabetes mellitus type 1 ^e	Soms Bijnierinsufficiëntie Hypofysitis Diabetes mellitus type 1 ^e	Zeerv vaak Hypothyreoïdie Vaak Bijnierinsufficiëntie Hyperthyreoïdie Hypofysitis Hyperglykemie Soms Auto-immunitaire thyroiditis Secundaire bijnierschorsinsufficiëntie	Vaak Bijnierinsufficiëntie Soms Hypothyreoïdie Hyperthyreoïdie Secundaire bijnierschorsinsufficiëntie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeerv vaak Verminderde eetlust	Soms Verminderde eetlust	Vaak Hyponatriëmie	Vaak Hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Paresthesie Soms Polyneuropathie ^f Radiculopathie Stembandverlamming	Soms Polyneuropathie ^f Radiculopathie	Zeerv vaak Perifere sensorische neuropathie Vaak Perifere motorische neuropathie Perifere sensimotorische neuropathie	Vaak Perifere sensimotorische neuropathie
Oogaandoeningen	Soms Uveïtis ^g Keratitis	Soms Uveïtis ^g		
Hartaandoeningen	Soms Pericarditis Myocarditis	Soms Myocarditis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak Pneumonitis ^h	Soms Pneumonitis ^h		

	Retifanlimab monotherapie (N = 452)		Retifanlimab in combinatie met carboplatine en paclitaxel (N = 154)	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak Diarree Misselijkheid Constipatie Vaak Colitis ⁱ Soms Pancreatitis	Soms Diarree Pancreatitis Colitis ⁱ	Zeer vaak Colitis ^j Vaak Stomatitis	Vaak Colitis ^j
Lever- en galaandoeningen	Vaak Hepatocellulair letsel Hepatitis ^k Soms Hyperbilirubinemie Cholangitis	Soms Hepatitis ^k Hepatocellulair letsel Cholangitis Hyperbilirubinemie	Vaak Hepatitis ^l Soms Immuungemedieerde cholangitis	Vaak Hepatitis ^l Soms Immuungemedieerde cholangitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak Huiduitslag ^m Pruritus	Vaak Huiduitslag ^m	Zeer vaak Pruritus Huiduitslag ⁿ	Vaak Huiduitslag ⁿ Soms Pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak Artralgie Soms Artritis ^o Myositis Eosinofiele fasciitis Polymyalgia rheumatica	Soms Artralgie Artritis ^o Myositis Eosinofiele fasciitis	Vaak Artritis	
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak Acuut nierletsel Nierfalen Soms Tubulo-interstitiële nefritis	Soms Acuut nierletsel Tubulo-interstitiële nefritis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak Vermoeidheid ^p Pyrexie	Vaak Vermoeidheid ^p Soms Pyrexie	Zeer vaak Asthenie	Vaak Asthenie

	Retifanlimab monotherapie (N = 452)		Retifanlimab in combinatie met carboplatine en paclitaxel (N = 154)	
Onderzoeken	Vaak Transaminasen verhoogd ^d Bloed creatinine verhoogd Amylase verhoogd Lipase verhoogd Bloed bilirubine verhoogd Bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verhoogd Soms Bloed thyreoïd-stimulerend hormoon verhoogd	Vaak Transaminasen verhoogd ^d Soms Bloed bilirubine verhoogd Lipase verhoogd Bloed creatinine verhoogd Analyse verhoogd	Zeer vaak Alanine-aminotransferase verhoogd Vaak Aspartaataminotransferase verhoogd Lipase verhoogd Bloed creatinine verhoogd Amylase verhoogd	Vaak Alanine-aminotransferase verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd Lipase verhoogd Soms Bloed creatinine verhoogd Amylase verhoogd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak Infusiegerelateerde reactie ^f	Soms Infusiegerelateerde reactie ^f	Vaak Infusiegerelateerde reactie	Soms Infusiegerelateerde reactie

^a Waaronder anemie, anemie door ijzertekort, anemie bij een kwaadaardige ziekte en anemie door vitamine B₁₂-tekort.

^b Waaronder lymfopenie en lymfocytentelling verlaagd.

^c Waaronder neutropenie en neutrofielentelling verlaagd.

^d Waaronder thyroïditis en auto-immuunthyroïditis.

^e Waaronder diabetische ketoacidose.

^f Waaronder polyneuropathie en demyeliniserende polyneuropathie.

^g Waaronder uveïtis en iritis.

^h Waaronder pneumonitis, interstitiële longziekte, organiserende pneumonie en longinfiltratie.

ⁱ Waaronder colitis en immuungemedieerde enterocolitis.

^j Waaronder colitis, immuungemedieerde enterocolitis en immuungemedieerde diarree.

^k Waaronder hepatitis en auto-immuunhepatitis.

^l Waaronder hepatitis en immuungemedieerde hepatitis.

^m Waaronder huiduitslag, maculo-papuleuze huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, pruritische huiduitslag, dermatitis, psoriasis, maculaire huiduitslag, papuleuze huiduitslag, lichenoïde keratose, pustuleuze huiduitslag, bulleuze dermatitis, palmar-plantair erytrodysesthesiesyndroom, toxische epidermale necrolyse en toxische huidruptie.

ⁿ Waaronder huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, maculo-papuleuze huiduitslag en pruritische huiduitslag.

^o Waaronder artritis en polyartritis.

^p Waaronder asthenie en vermoeidheid.

^q Waaronder verhoogde transaminasen, verhoogde alanine-aminotransferase en verhoogde aspartaat-aminotransferase.

^r Waaronder overgevoeligheid voor geneesmiddelen en infusiegerelateerde reactie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De hieronder beschreven geselecteerde bijwerkingen zijn gebaseerd op de veiligheid van retifanlimab als monotherapie in een gepoolde veiligheidspopulatie van 452 patiënten met gevorderde solide maligniteiten, onder wie patiënten met gemetastaseerd of recidiverend lokaal gevorderd MCC en op de veiligheid van retifanlimab in combinatie met carboplatine en paclitaxel bij 154 patiënten met gemetastaseerd of inoperabel lokaal recidiverend SCAC. De behandelrichtlijnen voor deze bijwerkingen worden beschreven in rubriek 4.2.

Immuungerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4)

Immuungerelateerde pneumonitis

Immuungerelateerde pneumonitis kwam voor bij 3,1% van de patiënten die retifanlimab als monotherapie ontvingen, onder wie 1,3% van de patiënten met graad 2, 0,9% van de patiënten met graad 3 en 0,2% van de patiënten met graad 5. De mediane tijd tot het begin van de pneumonitis was 100 dagen (bereik: 43 - 673 dagen). Pneumonitis leidde bij 0,2% van de patiënten tot stopzetting van retifanlimab. Van de patiënten met pneumonitis kreeg 71,4% systemische corticosteroïden. Pneumonitis verdween bij 78,6% van de patiënten, met een mediane oplostijd van 37 dagen (bereik: 9 - 104 dagen).

Immuungerelateerde colitis

Immuungerelateerde colitis kwam voor bij 2,7% van de patiënten die retifanlimab als monotherapie ontvingen, onder wie 1,1% van de patiënten met graad 2, 0,4% van de patiënten met graad 3 en 0,2% van de patiënten met graad 4. De mediane tijd tot het begin van de colitis was 165,5 dagen (bereik: 11 - 749 dagen). Colitis leidde bij 0,9% van de patiënten tot stopzetting van retifanlimab. Van de patiënten met colitis kreeg 75% systemische corticosteroïden en 8,3% een ander immunosuppressivum (infliximab). Colitis verdween bij 66,7% van de patiënten, met een mediane oplostijd van 83,5 dagen (bereik: 15 - 675 dagen).

Bij patiënten met SCAC die retifanlimab ontvingen in combinatie met carboplatine en paclitaxel, trad immuungerelateerde colitis op bij 10,4% van de patiënten, waaronder 3,2% met graad 2, 2,6% met graad 3 en 0,6% met graad 4. De mediane tijd tot het optreden van colitis bedroeg 83,5 dagen (spreiding: 3 - 271 dagen). Colitis leidde tot stopzetting van retifanlimab bij 1,3% van de patiënten. Van de patiënten met colitis kreeg 93,8% systemische corticosteroïden en 6,3% een ander immunosuppressivum (infliximab). Bij 93,8% van de patiënten trad herstel van de colitis op, met een mediane tijd tot herstel van 27 dagen (spreiding: 1 - 102 dagen).

Immuungerelateerde nefritis

Immuungerelateerde nefritis kwam voor bij 2% van de patiënten die retifanlimab als monotherapie ontvingen, onder wie 0,4% van de patiënten met graad 2, 1,1% van de patiënten met graad 3 en 0,4% van de patiënten met graad 4. De mediane tijd tot het begin van de nefritis was 176 dagen (bereik: 15 - 515 dagen). Nefritis leidde bij 1,1% van de patiënten tot stopzetting van retifanlimab. Van de patiënten met nefritis ontving 66,7% systemische corticosteroïden. Nefritis verdween bij 44,4% van de patiënten, met een mediane oplostijd van 22,5 dagen (bereik: 9 - 136 dagen).

Immuungerelateerde endocrinopathieën

Hypothyreoïdie trad op bij 10,2% van de patiënten die retifanlimab als monotherapie ontvingen, onder wie 4,9% van de patiënten met graad 2. De mediane tijd tot het begin van de hypothyreoïdie was 88 dagen (bereik: 1 - 505 dagen). Geen van de voorvallen leidde tot stopzetting van retifanlimab. Hypothyreoïdie verdween bij 32,6% van de patiënten, met een mediane oplostijd van 56 dagen (bereik: 2 - 224 dagen).

Bij patiënten met SCAC die retifanlimab ontvingen in combinatie met carboplatine en paclitaxel, trad hypothyreoïdie op bij 14,3% van de patiënten, waaronder 9,1% met graad 2 en 0,6% met graad 4. De mediane tijd tot het optreden van hypothyreoïdie bedroeg 138,5 dagen (spreiding: 55 - 390 dagen). Hypothyreoïdie leidde tot stopzetting van retifanlimab bij 1 patiënt. Bij 27,3% van de patiënten trad herstel van de hypothyreoïdie op, met een mediane tijd tot herstel van 114 dagen (spreiding: 57 - 212 dagen).

Hyperthyreoïdie trad op bij 5,8% van de patiënten die retifanlimab als monotherapie ontvingen, onder wie 2,7% van de patiënten met graad 2. De mediane tijd tot het begin van de hyperthyreoïdie was 55,5 dagen (bereik: 8 - 575 dagen). Geen van de voorvallen leidde tot stopzetting van retifanlimab. Hyperthyreoïdie verdween bij 61,5% van de patiënten, met een mediane oplostijd van 74 dagen (bereik: 15 - 295 dagen).

Bij patiënten met SCAC die retifanlimab ontvingen in combinatie met carboplatine en paclitaxel, trad hyperthyreoïdie op bij 8,4% van de patiënten, waaronder 3,2% met graad 2 en 0,6% met graad 3. De

mediane tijd tot het optreden van hyperthyreoïdie bedroeg 82 dagen (spreiding: 8 – 278 dagen). Geen van de voorvallen leidde tot stopzetting van retifanlimab. Bij 76,9% van de patiënten trad herstel van de hyperthyreoïdie op, met een mediane tijd tot herstel van 29 dagen (spreiding: 8 – 130 dagen).

Hypofysitis kwam voor bij 0,7% van de patiënten die retifanlimab als monotherapie ontvingen, onder wie 0,4% van de patiënten met graad 2 en 0,2% van de patiënten met graad 3. De mediane tijd tot het begin van de hypofysitis was 308 dagen (bereik: 266 - 377 dagen). Hypofysitis leidde bij 0,2% van de patiënten tot stopzetting van retifanlimab. Hypofysitis verdween bij 33,3% van de patiënten, met een oplostijd van 6 dagen.

Bij patiënten met SCAC die retifanlimab ontvingen in combinatie met carboplatine en paclitaxel, trad hypofysitis op bij 2 patiënten (1,3%, beiden graad 2). De mediane tijd tot het optreden van hypofysitis bedroeg 192 dagen (spreiding: 90 – 294 dagen). Geen van de voorvallen leidde tot stopzetting van retifanlimab. Hypofysitis herstelde bij 1 van de 2 patiënten, met een tijd tot herstel van 8 dagen.

Bijnierinsufficiëntie kwam voor bij 0,9% van de patiënten die retifanlimab als monotherapie ontvingen, onder wie 0,4% van de patiënten met graad 2 en 0,4% van de patiënten met graad 3. De mediane tijd tot het begin van de bijnierinsufficiëntie was 220,5 dagen (bereik: 146 - 275 dagen). Geen van de voorvallen leidde tot stopzetting van retifanlimab. Bijnierinsufficiëntie verdween bij 25% van de patiënten, met een oplostijd van 12 dagen.

Bij patiënten met SCAC die retifanlimab ontvingen in combinatie met carboplatine en paclitaxel, trad bijnierinsufficiëntie op bij 5,8% van de patiënten, waaronder 1,9% met graad 2 en 1,9% met graad 3. De mediane tijd tot het optreden van bijnierinsufficiëntie bedroeg 197 dagen (spreiding: 63 – 302 dagen). Eén voorval leidde tot stopzetting van retifanlimab. Bijnierinsufficiëntie herstelde bij 44,4% van de patiënten, met een tijd tot herstel van 13,5 dagen.

Diabetes mellitus type 1 die zich presenteerde als diabetische ketoacidose (graad 3) trad op bij 0,2% van de patiënten die retifanlimab als monotherapie ontvingen. De tijd tot het begin van de diabetische ketoacidose bedroeg 284 dagen. De bijwerking leidde niet tot het staken van retifanlimab en verdween met een oplostijd van 6 dagen.

Immuungerelateerde hepatitis

Immuungerelateerde hepatitis kwam voor bij 3,5% van de patiënten die retifanlimab als monotherapie ontvingen, onder wie 0,9% van de patiënten met graad 2, 2,4% van de patiënten met graad 3 en 0,2% van de patiënten met graad 4. De mediane tijd tot het begin van de hepatitis was 70,5 dagen (bereik: 8 - 580 dagen). Hepatitis leidde bij 1,5% van de patiënten tot stopzetting van retifanlimab. Van de patiënten met hepatitis ontving 81,3% systemische corticosteroïden en 6,3% een ander immunosuppressivum (mycofenolaatmofetil). Hepatitis verdween bij 56,3% van de patiënten, met een mediane oplostijd van 22 dagen (bereik: 6 - 104 dagen).

Bij patiënten met SCAC die retifanlimab ontvingen in combinatie met carboplatine en paclitaxel, trad immuungerelateerde hepatitis op bij 2 patiënten (1,3%, beiden graad 3). De mediane tijd tot het optreden van hepatitis bedroeg 195,5 dagen (spreiding: 140 – 251 dagen). Hepatitis leidde tot stopzetting van retifanlimab bij 1 patiënt. Beide patiënten met hepatitis ontvingen systemische corticosteroïden en een ander immunosuppressivum (mycofenolaatmofetil). Hepatitis herstelde bij beide patiënten, met een mediane tijd tot herstel van 58,5 dagen (spreiding: 57 – 60 dagen).

Immuungerelateerde huidreacties

Immuungerelateerde huidreacties kwamen voor bij 9,5% van de patiënten die retifanlimab als monotherapie ontvingen, onder wie 8% van de patiënten met graad 2, 1,1% van de patiënten met graad 3 en 0,2% van de patiënten met graad 4. De mediane tijd tot het begin van de huidreacties was 86 dagen (bereik: 2 - 589 dagen). Huidreacties leidden bij 0,7% van de patiënten tot stopzetting van retifanlimab. Van de patiënten met huidreacties ontving 32,6% systemische corticosteroïden. De huidreacties verdwenen bij 72,1% van de patiënten, met een mediane oplostijd van 37 dagen (bereik: 3 - 470 dagen).

Bij patiënten met SCAC die retifanlimab ontvingen in combinatie met carboplatine en paclitaxel, traden immuungerelateerde huidreacties op bij 11,7% van de patiënten, waaronder 9,7% met graad 2 en 1,9% met graad 3. De mediane tijd tot het optreden van huidreacties bedroeg 46,5 dagen (spreiding: 2 – 443 dagen). Huidreacties leidden tot stopzetting van retifanlimab bij 2 patiënten. Van de patiënten met huidreacties kreeg 33,3% systemische corticosteroïden. Huidreacties herstelden bij 72,2% van de patiënten, met een mediane tijd tot herstel van 22 dagen (spreiding: 5 – 385 dagen).

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties kwamen voor bij 6,2% van de patiënten die retifanlimab als monotherapie ontvingen, onder wie 2,2% van de patiënten met graad 2 en 0,4% van de patiënten met graad 3. Infusiegerelateerde reacties leidden bij 0,4% van de patiënten tot stopzetting van retifanlimab.

Bij patiënten met SCAC die retifanlimab ontvingen in combinatie met carboplatine en paclitaxel, traden infusiereacties op bij 9,7% van de patiënten, waaronder 1,9% met graad 3. Geen van de infusiereacties leidde tot stopzetting van retifanlimab.

Laboratoriumafwijkingen

Bij patiënten met SCAC die retifanlimab ontvingen in combinatie met chemotherapie, bedroeg het percentage patiënten dat een verschuiving van de uitgangswaarde naar een laboratoriumafwijking van graad 3 of 4 ervoer, die bij > 3% van de patiënten voorkwam, 42,8% voor minder lymfocyten, 52% voor minder neutrofielen, 4,5% voor lipase, 3,9% voor alanine-aminotransferase en 3,9% voor aspartaataminotransferase.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In het geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden gemonitord op tekenen of symptomen van bijwerkingen, en moet een passende symptomatische behandeling worden geïnitieerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, PD-1/PD-L1 remmers (geprogrammeerde celdood-proteïne 1/dood-ligand 1). ATC-code: L01FF10

Werkingsmechanisme

Retifanlimab is een immunoglobuline G4 (IgG4) monoklonaal antilichaam dat bindt aan de geprogrammeerde-doodreceptor-1 (PD-1) en de interactie met de liganden PD-L1 en PD-L2 blokkeert. Het binden van PD-1 met de liganden PD-L1 en PD-L2, die tot expressie worden gebracht door antigeenpresenterende cellen en tot expressie kunnen worden gebracht door tumorcellen en/of andere cellen in de tumormicro-omgeving, resulteert in remming van de T-celfunctie, zoals proliferatie, cytokinesecretie en cytotoxische activiteit. Retifanlimab bindt aan de PD-1-receptor, blokkeert de interactie met de liganden PD-L1 en PD-L2 en versterkt de T-celactiviteit.

Farmacodynamische effecten

Immunogeniciteit

Anti-drug antilichamen (ADA) werden zelden gedetecteerd. Er werden geen aanwijzingen waargenomen van invloed van ADA op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Plaveiselcelcarcinoom van het anale kanaal (SCAC)

De werkzaamheid en veiligheid van retifanlimab in combinatie met carboplatine en paclitaxel werden onderzocht in het POD1UM-303/InterAACT-2-onderzoek, een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind fase III-onderzoek waarin patiënten werden geïncludeerd met chemotherapie-naïef gemetastaseerd of inoperabel lokaal recidiverend SCAC. Patiënten met een actieve auto-immuunziekte of een medische aandoening waarvoor immunosuppressie vereist was, ernstige lever- of nierinsufficiëntie, klinisch significante hartziekte, een voorgeschiedenis van orgaantransplantatie, een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) ≥ 2 , of aanwijzingen voor interstitiële longziekte of actieve niet-infectieuze pneumonitis kwamen niet in aanmerking. Patiënten die geen eerdere systemische therapie hadden ontvangen, anders dan een radiosensibiliserend middel of neoadjuvante of adjuvante therapie die > 6 maanden vóór inclusie in de studie was afgerond, kwamen wel in aanmerking. Ook HIV-positieve patiënten konden worden geïncludeerd indien zij een ondetecteerbare virale lading hadden, een CD4+-telling ≥ 200 cellen/microliter en antiretrovirale therapie kregen. De studie includeerde geen patiënten die eerder waren behandeld met PD-(L)1-gerichte therapieën.

De randomisatie werd gestratificeerd op basis van PD-L1-expressie ($< 1\%$ versus $\geq 1\%$), regio en uitgebreidheid van de ziekte (lokaal recidiverend versus gemetastaseerd). Patiënten werden (1:1) gerandomiseerd naar één van de volgende behandelingen:

- retifanlimab 500 mg intraveneus elke 4 weken op dag 1, carboplatine met een AUC van 5 mg/ml op dag 1 en paclitaxel 80 mg/m² op dag 1, 8 en 15 gedurende 6 cycli, gevolgd door retifanlimab 500 mg intraveneus elke 4 weken;
- placebo intraveneus elke 4 weken op dag 1, carboplatine met een AUC van 5 mg/ml op dag 1 en paclitaxel 80 mg/m² op dag 1, 8 en 15 gedurende 6 cycli, gevolgd door placebo 500 mg intraveneus elke 4 weken.

De behandeling met retifanlimab werd voortgezet tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, overlijden of intrekking van toestemming, met een maximale duur van 12 maanden.

Tumorresponsbeoordelingen werden gedurende de volledige behandelingsperiode elke 8 weken uitgevoerd. Patiënten die placebo kregen in combinatie met carboplatine en paclitaxel en bij wie gedocumenteerde ziekteprogressie optrad (bevestigd door een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling [BICR]), kregen de mogelijkheid om in een cross-overbehandelingsperiode retifanlimab 500 mg als monotherapie te ontvangen.

Van de 308 geïncludeerde patiënten was de mediane leeftijd 62 jaar (spreiding: 29–86 jaar), waarbij 31 patiënten (10,1%) 75 jaar of ouder waren. In totaal was 27,9% van de patiënten man, 87,3% was blank, en de ECOG-performancestatus was 0 bij 54,5% en 1 bij 45,1% van de patiënten. 71% van de patiënten had eerder radiotherapie ondergaan en 34,7% had een eerdere chirurgische ingreep gehad. Vier procent van de patiënten was HIV-positief. 83% procent van de patiënten had bij aanvang gemetastaseerde ziekte. PD-L1-expressie van $\geq 1\%$ was aanwezig in 91% van de tumoren.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was progressievrije overleving (PFS), beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versie 1.1. Het belangrijkste secundaire eindpunt was de totale overleving (OS). Aanvullende secundaire werkzaamheidseindpunten omvatten de objectieve responsratio (ORR) en de duur van de respons (DOR).

De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 3, figuur 1 en figuur 2.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten in POD1UM-303/InterAACT-2 bij patiënten met gemetastaseerd of inoperabel lokaal recidiverend SCAC

Eindpunt	ZYNYZ in combinatie met carboplatine en paclitaxel (N = 154)	Placebo in combinatie met carboplatine en paclitaxel (N = 154)
Progressievrije overleving ^{a,b}		
Voorvallen, n (%)	92 (59,7)	110 (71,4)
Mediaan in maanden (95%-BI)	9,3 (7,5, 11,3)	7,4 (7,1, 7,7)
Hazard ratio (95%-BI)	0,63 (0,47, 0,84)	
p-waarde ^c	0,0013	
Totale overleving ^d		
Overlijdens, n (%)	78 (50,6)	94 (61,0)
Mediaan in maanden (95%-BI)	32,8 (25,7, 44,5)	22,2 (15,7, 27,2)
Hazard ratio (95%-BI)	0,75 (0,55, 1,01)	
Objectieve responsratio ^a		
Objectieve responsratio (95%-BI)	55,8% (47,6, 63,8)	44,2% (36,2, 52,4)

BI = betrouwbaarheidsinterval.

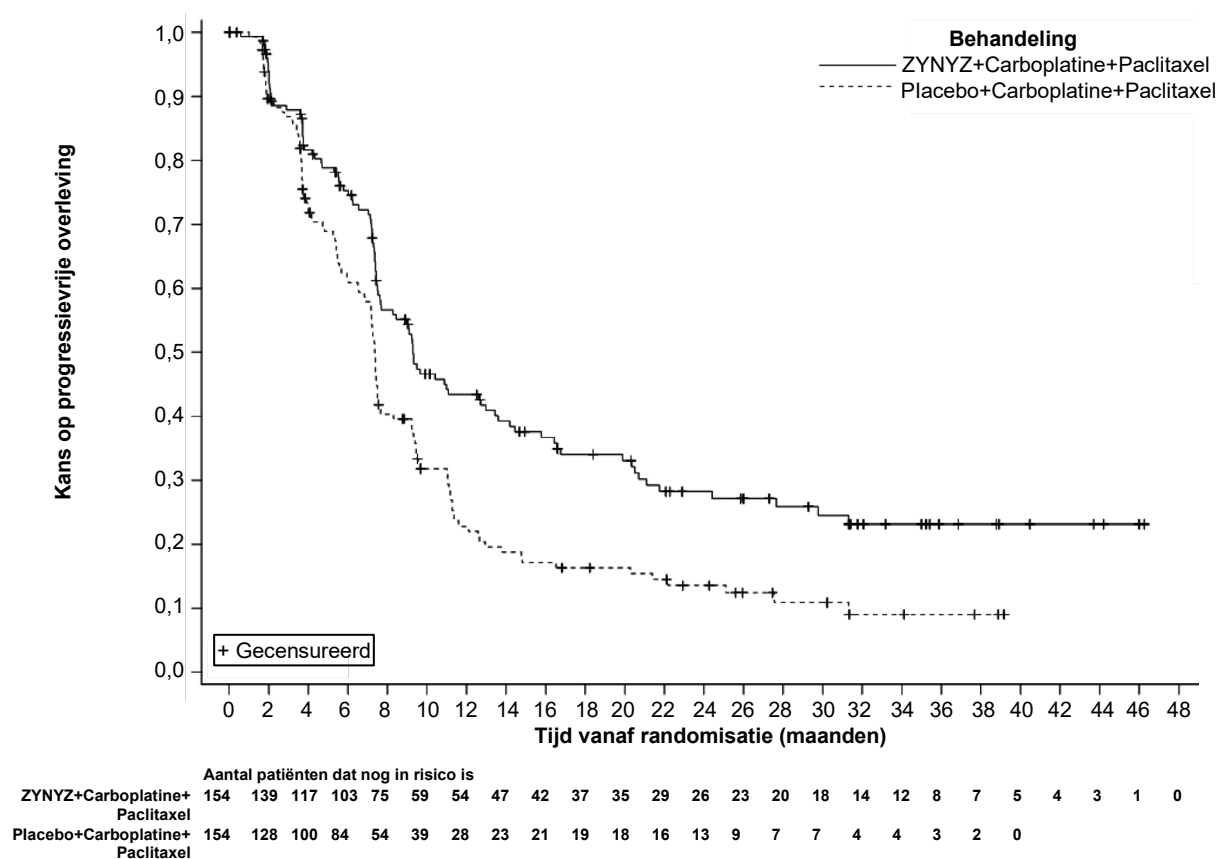
^a Gebaseerd op de primaire analyse.

^b Mediane duur van follow-up voor PFS: ZYNYZ in combinatie met carboplatine en paclitaxel = 7,6 maanden (spreiding: 0 – 33,9 maanden); placebo in combinatie met carboplatine en paclitaxel = 7,1 maanden (spreiding: 0 – 27,4 maanden).

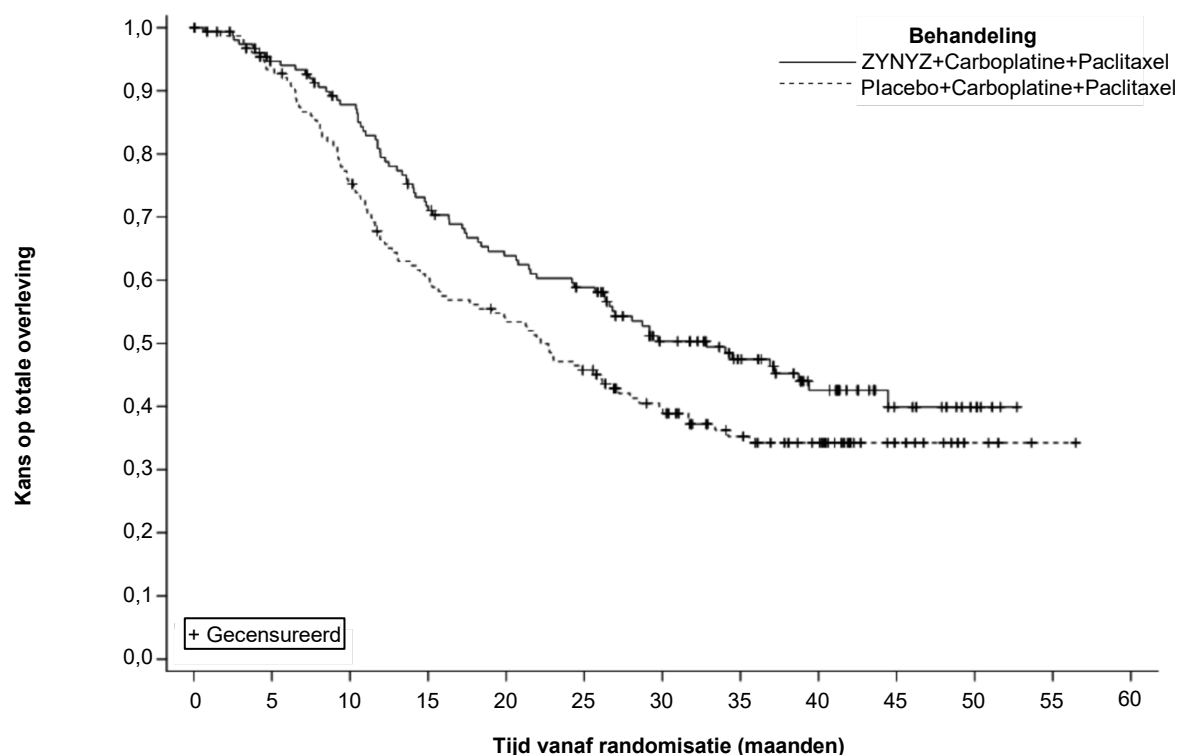
^c Tweezijdige p-waarde gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktest.

^d Gebaseerd op de definitieve analyse; de totale overleving (OS) bereikte de vooraf vastgestelde drempel voor statistische significantie niet.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving (PFS) in PODIUM-303/InterAACT-2 (definitieve analyse)



Figuur 2: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving (OS) in POD1UM-303/InterAACT-2 (definitieve analyse)



	Aantal patiënten dat nog in risico is											
ZYNYZ+Carboplatine+ Paclitaxel	154	139	126	102	89	81	60	47	30	13	6	0
Placebo+Carboplatine+ Paclitaxel	154	140	112	88	77	65	50	36	26	11	4	1
												0

Merkelcelcarcinoom (MCC)

De werkzaamheid en veiligheid van retifanlimab werd onderzocht in het POD1UM-201-onderzoek, een open-label, eenarmig, multiregionaal onderzoek waaraan patiënten deelnamen met gemetastaseerd of recidiverend lokaal gevorderd MCC die geen eerdere systemische behandeling hadden gekregen voor hun gevorderde ziekte. Patiënten met een actieve auto-immuunziekte of een medische aandoening die immunosuppressie vereiste, ernstige lever- of nierfunctiestoornissen, klinisch significante hartziekte, voorgeschiedenis van orgaantransplantatie of een PS van ≥ 2 volgens de ECOG kwamen niet in aanmerking. Patiënten die hiv-positief waren, met een ondetecteerbare virale lading, een CD4+-telling ≥ 300 cellen/microliter en die antiretrovirale therapie kregen, kwamen in aanmerking.

Patiënten kregen gedurende maximaal 2 jaar elke 4 weken 500 mg retifanlimab tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. De werkzaamheid werd elke 8 weken beoordeeld gedurende het eerste jaar van de behandeling en daarna elke 12 weken. De belangrijkste uitkomstmaat voor de werkzaamheid van bevestigd objectief responspercentage en de duur van de respons werd beoordeeld door een onafhankelijke centrale beoordelingscommissie volgens RECIST v1.1. Alle lopende responsen werden minstens 12 maanden gevolgd.

In totaal werden 101 patiënten geanalyseerd op werkzaamheid. De mediane leeftijd van de ingeschreven patiënten was 71,1 jaar (bereik: 38 - 90 jaar) met 39 (39%) in de leeftijd van 75 jaar of ouder. Van de patiënten was 67,3% man, op één na waren alle patiënten Kaukasisch en de prestatiestatus volgens de *Eastern Cooperative Oncology Group* was 0 (73,3%) of 1 (26,7%). Zevenendertig procent van de patiënten had eerder bestraling ondergaan en 68,3% had eerder een chirurgische behandeling gehad. Negentig procent van de patiënten had gemetastaseerde ziekte. Eén patiënt was hiv-positief. De meerderheid van de geteste tumormonsters (72,3%) was positief voor merkelcelpolyomavirus (MCPyV).

De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 4. De mediane duur van de behandeling was 10,3 maanden (bereik: 1 dag - 24,8 maanden).

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten in het onderzoek PODIUM-201 voor patiënten met gemetastaseerd of recidiverend lokaal gevorderd MCC

Eindpunt	ZYNYZ (N = 101)
Objectief responspercentage	
Objectief responspercentage (95%-BI)	53,5% (43,3; 63,5)
Volledige respons	16,8%
Gedeeltelijke respons	36,6%
Duur van respons	
Mediaan in maanden (95%-BI)	25,3 (14,2; NS)
Minimum, maximum (maanden)	1,1; 38,7+

BI = betrouwbaarheidsinterval; NS = niet te schatten; + geeft een lopende respons aan.

Mediane duur van follow-up: 17,6 maanden (bereik: 1,1 - 38,7 maanden).

Werkzaamheid en PD-L1/MCPyV-status

Er werd klinische activiteit waargenomen ongeacht de status van PD-L1 of MCPyV. In tabel 5 staat een samenvatting van de objectieve responspercentages naar PD-L1-expressie van de tumor en MCPyV-status van chemotherapie-naïeve MCC-patiënten met centrale biomarkerresultaten in het onderzoek PODIUM-201.

Tabel 5: Objectieve responspercentages naar PD-L1-expressie in de tumor en MCPyV-status

	ZYNYZ Objectieve responspercentages (95%-BI) N = 101
PD-L1-expressie^a bij afkapwaarde van $\geq 1\%$	
Positief (n=83)	57,8% (46,5; 68,6)
Negatief of ontbreekt (n=18)	33,3% (13,3; 59,0)
MCPyV-status	
Positief (n=73)	52,1% (40; 63,9)
Negatief, dubbelzinnig, of ontbreekt (n=28)	57,1% (37,2; 75,5)

MCPyV = merkelcelpolyomavirus.

^a PD-L1-expressie werd bepaald door immunohistochemie (IHC) met behulp van CPS (*Combined Positive Score*)-interpretatie.

Ouderen

Plaveiselcelcarcinoom van het anale kanaal (SCAC)

Van de 154 patiënten die in de werkzaamheidspopulatie van PODIUM-303/InterAACT-2 retifanlimab in combinatie met carboplatine en paclitaxel kregen, was 37,7% (58/154) 65 jaar of ouder en 9,1% (14/154) 75 jaar of ouder. Er werden geen algemene verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen oudere en jongere patiënten die deze combinatiebehandeling kregen.

Merkelcelcarcinoom (MCC)

Van de 101 patiënten die werden behandeld met retifanlimab in de werkzaamheidspopulatie van PODIUM-201 was 76,2% (77/101) 65 jaar of ouder, en 38,6% (39/101) 75 jaar of ouder. De objectieve responspercentages in deze leeftijdsgroepen waren respectievelijk 55,8% (95% BI: 44,1; 67,2) en 48,7% (95% BI: 32,4; 65,2).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ZYNYZ in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van MCC en SCAC (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van retifanlimab werd gekarakteriseerd met behulp van een farmacokinetische populatieanalyse met concentratiegegevens verzameld bij 788 patiënten met verschillende soorten kanker die retifanlimab kregen in doses van 1, 3, 10 mg/kg elke 2 weken, 375 mg elke 3 weken, of 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg en 750 mg elke 4 weken. De AUC was evenredig met de dosis in het bestudeerde dosisbereik. Het geometrisch gemiddelde (CV%) van C_{max} en de AUC bij *steady state* voor de aanbevolen dosis van 500 mg elke 4 weken was 197 mg/liter (25,4%) en 2270 dag*mg/liter (35,1%).

Distributie

De geometrisch gemiddelde waarde (CV%) voor het distributievolume bij *steady state* is 6 liter (19,8%).

Biotransformatie

De metabole route van retifanlimab is niet gekarakteriseerd. Retifanlimab wordt naar verwachting gekataboliseerd door eiwitafbraakprocessen.

Eliminatie

De geometrisch gemiddelde (CV%) klaring van retifanlimab na de eerste dosis was 0,301 liter/dag (38,3%) en nam in de loop van de tijd af met 22,9%, wat resulteerde in een klaring bij *steady state* van 0,232 l/dag (35,7%). Voor de aanbevolen dosis van 500 mg elke 4 weken is de halfwaardetijd 15,6 dagen (31,5%) na de eerste dosis en 19,8 dagen (29,9%) bij *steady state*.

Speciale populaties

Van de volgende factoren wordt niet verwacht dat ze klinisch belangrijke effecten hebben op de farmacokinetiek van retifanlimab: leeftijd (bereik: 18 tot 94 jaar), gewicht (33 tot 133 kg), geslacht, ras of tumorlast.

Nierfunctiestoornissen

Het effect van een nierfunctiestoornis op de klaring van retifanlimab werd geëvalueerd met farmacokinetische populatieanalyses bij patiënten met een lichte ($n = 354$) of matige ($n = 151$) nierfunctiestoornis (eGFR tussen 89 en 30 ml/min/1,73m²; $n = 505$) vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m²; $n = 263$). Er werden geen klinisch belangrijke verschillen gevonden in de klaring van retifanlimab. Er zijn beperkte gegevens over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ($n = 4$, laagste eGFR 26,0 ml/min/1,73m²). Retifanlimab is niet onderzocht bij patiënten met terminaal nierfalen.

Leverfunctiestoornissen

Het effect van een leverfunctiestoornis op de klaring van retifanlimab werd geëvalueerd door farmacokinetische populatieanalyses bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis ($n = 93$; TB > ULN tot 1,5 ULN of ASAT > ULN) in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie ($n = 692$; TB en ASAT $\leq$ ULN). Er werden geen klinisch belangrijke verschillen gevonden in de klaring van retifanlimab. Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis ($n = 1$; TB tussen 1,5 en 3,0 keer ULN en elke ASAT). Retifanlimab is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (TB tussen 3,0 en 10 keer ULN en elke ASAT).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen bevindingen van toxicologisch belang waargenomen bij apen in onderzoeken met een duur tot 13 weken bij blootstellingen die voldoende hoger waren dan de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis van 500 mg retifanlimab elke 4 weken.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het potentieel van retifanlimab voor carcinogeniteit of genotoxiciteit te beoordelen.

Er zijn geen onderzoeken met retifanlimab uitgevoerd naar de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij dieren. Een centrale functie van de PD-1/PD-L1-route is het behouden van de zwangerschap door het handhaven van maternale immuuntolerantie voor de foetus. In modellen met zwangere muizen is aangetoond dat blokkade van PD-L1-signalering de tolerantie voor de foetus verstoort en resulteert in een toename van foetaal verlies. Daarom omvatten de potentiële risico's van toediening van retifanlimab tijdens de zwangerschap een verhoogd percentage abortus of doodgeboorte. Zoals gemeld in de literatuur waren er geen misvormingen gerelateerd aan de blokkade van PD-1/PD-L1-signalering in de nakomelingen van deze dieren. Er traden wel immuun-gemedieerde stoornissen op bij PD-1 en PD-L1 'knock-out'-muizen. Op basis van het werkingsmechanisme kan blootstelling van de foetus aan retifanlimab het risico op het ontwikkelen van immuun-gemedieerde aandoeningen of het wijzigen van de normale immuunrespons verhogen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat trihydraat (voor pH-aanpassing) (E262)

IJsazijn (E260)

Sucrose

Polysorbaat 80 (E433)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen en/of verdunningsmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6. Er mogen geen andere geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend via dezelfde infuuslijn.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

2 jaar

Na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C en 8 uur bij kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C).

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de opslagtijden en -omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I-glazen flacon, afgesloten met een FluroTec-gecoate chloorbutylrubberen stop, aluminium verzegeling en plastic afsluitdop, met 20 ml concentraat.

Elke doos bevat één flacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Prepareren en toedienen

- Parenterale geneesmiddelen moeten visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring voordat ze worden toegediend. Retifanlimab is een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes. Voer de flacon af als de oplossing troebel of verkleurd is of als er zichtbare deeltjes worden waargenomen.
- De flacon niet schudden.
- Trek 20 ml (500 mg) retifanlimab-concentraat op uit de flacon en breng dit over in een intraveneuze infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie om een verdunde oplossing te bereiden met een eindconcentratie tussen 1,4 mg/ml en 10 mg/ml. Gebruik infuuszakken van polyvinylchloride (pvc) en di-2-ethylhexylftalaat (DEHP), polyolefinecopolymeer, polyolefine met polyamide of ethyleenvinylacetaat.
- Meng de verdunde oplossing door de infuuszak voorzichtig om te keren. Niet met de infuuszak schudden.
- Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel eenmaal bereid onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik aangetoond:
 - gedurende 8 uur bij kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) (inclusief infusietijd).
 - OF
 - gedurende 24 uur onder koeling (2 °C tot 8 °C). Indien gekoeld, laat de verdunde oplossing op kamertemperatuur komen voorafgaand aan toediening. De verdunde oplossing moet binnen 4 uur worden toegediend (inclusief infusietijd) nadat deze uit de koelkast is gehaald. Niet in de vriezer bewaren.
- Voer af als de verdunde oplossing verkleurd is of andere vreemde deeltjes bevat dan sporen van doorschijnende tot witte deeltjes.
- De oplossing met retifanlimab gedurende 30 minuten toedienen via een intraveneuze lijn met een steriele, niet-pyrogene in-line- of add-on-filter van 0,2 micron tot 5 micron of in-line- of add-on-filter met membraan van 15 micron met lage eiwitbinding en gemaakt van polyethersulfon, polyvinylideenfluoride of celluloseacetaat.
- Niet gelijktijdig andere geneesmiddelen toedienen via dezelfde infuuslijn.

Verwijdering

- Retifanlimab is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Voer ongebruikte porties in de flacon af.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1800/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 april 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

MacroGenics
9704 Medical Center Drive
Rockville, MD 20850
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van ZYNYZ in elke lidstaat moet de vergunninghouder met de nationale bevoegde autoriteit overeenstemming bereiken over de inhoud en vorm van het educatieve programma, met inbegrip van de communicatiemiddelen, de distributiewijzen en alle andere aspecten van het programma.

Het doel van het educatieve programma is het minimaliseren van het risico op immuungerelateerde bijwerkingen en het optimaliseren van de verhouding tussen de voordelen en risico's van ZYNYZ. Het doel van dit hulpmiddel is om ervoor te zorgen dat informatie over de behandeling van de patiënt met ZYNYZ en de belangrijke risico's op immuungerelateerde bijwerkingen te allen tijde in het bezit is van de patiënt en de relevante beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg bereikt indien nodig. De informatie op de patiëntenwaarschuwingskaart is gericht op tekenen en symptomen van immuungerelateerde bijwerkingen en de beste handelwijze die de patiënt en de betreffende zorgverlener moeten volgen.

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar ZYNYZ op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg van wie wordt verwacht dat zij ZYNYZ voorschrijven, toegang hebben tot/worden voorzien van het volgende voorlichtingsmateriaal:

- Bijsluiter
- Patiëntenwaarschuwingskaart

De **patiëntenwaarschuwingskaart** bevat de volgende belangrijke berichten:

- Een waarschuwing voor zorgverleners die de patiënt op enig moment behandelen, inclusief in noodgevallen, dat de patiënt ZYNYZ gebruikt.
- Dat behandeling met ZYNYZ het risico op immuungerelateerde bijwerkingen kan verhogen.
- Teken en symptomen van het veiligheidsprobleem en wanneer de hulp van een zorgverlener moet worden ingeroepen.
- Contactgegevens van degene die ZYNYZ heeft voorgeschreven.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ZYNYZ 500 mg concentraat voor oplossing voor infusie
retifanlimab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon van 20 ml concentraat bevat 500 mg retifanlimab (25 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: E262, E260, sucrose, E433, water voor injecties
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
500 mg/20 ml
1 flacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1800/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACONETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ZYNYZ 500 mg steriel concentraat
retifanlimab
i.v. gebruik na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 mg/20 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

ZYNYZ 500 mg concentraat voor oplossing voor infusie retifanlimab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts geeft u een patiëntenwaarschuwingskaart. Zorg ervoor dat u deze kaart bij u houdt zolang u wordt behandeld met ZYNYZ.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ZYNYZ en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ZYNYZ en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ZYNYZ bevat de werkzame stof retifanlimab. Dit is een eiwit dat een bepaalde stof in het lichaam herkent en zich daaraan bindt (monoklonaal antilichaam). ZYNYZ helpt uw afweersysteem te vechten tegen kanker.

ZYNYZ wordt bij volwassenen gebruikt voor de behandeling van:

- **Plaveiselcelcarcinoom van het anale kanaal**, het meest voorkomende type **anaalkanker**. Het wordt gebruikt wanneer de kanker is uitgezaaid of teruggekeerd na de eerste behandeling en niet met een operatie kan worden behandeld. Bij de behandeling van dit type kanker wordt ZYNYZ toegediend in combinatie met chemotherapie. Het is belangrijk dat u ook de bijsluiters leest van de specifieke chemotherapie die u mogelijk ontvangt. Als u vragen heeft over deze medicijnen, raadpleeg dan uw arts.
- **Merkelcelcarcinoom**. Dit is een zeldzaam soort **huidkanker**. Het wordt gegeven als de kanker zich heeft verspreid in het lichaam of teruggekomen is. En als de kanker niet kan worden behandeld met een operatie of bestraling.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u:

- een auto-immuunziekte heeft (een aandoening waarbij het lichaam zijn eigen cellen aanvalt)

- een orgaantransplantatie of beenmergtransplantatie heeft gehad, waarbij stamcellen van een donor zijn gebruikt
- longproblemen of problemen met ademen heeft
- leverproblemen of nierproblemen heeft
- suikerziekte (diabetes) heeft

ZYNYZ werkt in op het afweersysteem van uw lichaam. Het kan ontstekingen veroorzaken in delen van uw lichaam. Uw risico op deze bijwerkingen kan hoger zijn als u al een auto-immuunziekte (een aandoening waarbij het lichaam de eigen cellen aanvalt) heeft. U kunt ook regelmatig opflakkeringen van uw auto-immuunziekte krijgen, die in de meeste gevallen licht zijn.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende symptomen heeft tijdens de behandeling of als ze erger worden:

- **longontsteking** (pneumonitis), zoals moeite met ademen, pijn op de borst, een nieuwe hoest of een hoest die erger wordt.
- **darmontsteking** (colitis), zoals regelmatige diarree vaak met bloed en/of slijm, meer ontlasting dan normaal, ontlasting die bloederig is, zwart is of op teer lijkt en ernstige buikpijn of gevoeligheid.
- **leverontsteking**. Symptomen zijn onder andere aanhoudende misselijkheid of overgeven, u heeft geen zin in eten, pijn aan de rechterkant van uw buik, ogen en/of huid worden geel, slaperig zijn, donkere urine, gemakkelijker dan normaal een bloeding krijgen of blauwe plekken krijgen.
- **hormoonklierproblemen** (zoals van de hypofyse, schildklier en bijnieren) die invloed kunnen hebben op hoe deze klieren werken. Symptomen zijn onder andere een snelle hartslag, duizelig zijn, flauwvallen, heel erg moe zijn, aanhoudende of ongewone hoofdpijn, gewichtsverandering, haaruitval, een koud gevoel of verstopping (constipatie).
- **Suikerziekte (diabetes type 1) of diabetische ketoacidose**. Symptomen van suikerziekte zijn onder andere meer honger of dorst hebben dan normaal, vaak plassen, gewichtsverlies, zich moe of ziek voelen. Symptomen van diabetische ketoacidose zijn onder andere moeite met helder denken, slaperig zijn, buikpijn, snelle en diepe ademhaling, adem die zoet of fruitig ruikt, zoete of metaalachtige smaak in de mond of de geur van urine of zweet is veranderd.
- **nierontsteking**. Symptomen zijn onder andere minder plassen, schuimige urine, bloed plassen of sporen van bloed in de urine die van kleur kan veranderen, gezwollen enkels of verlies van eetlust.
- **huidproblemen** waardoor u een ernstige huidreactie kunt krijgen die toxische epidermale necrolyse en het syndroom van Stevens-Johnson heten. Symptomen zijn onder andere huiduitslag, jeuk, blaren op de huid of zweren in de mond of in de slijmvliezen van de neus, keel of penis of vagina.
- **ontsteking in andere delen van het lichaam**, zoals in de ogen (u gaat anders zien), gewrichten, spieren, zenuwen, alveesklier (symptomen zijn onder andere buikpijn, misselijkheid of overgeven) of van de hartspier.
- **infusiegerelateerde reacties**, zoals koude rillingen, beven, stijf zijn, koorts, jeuk, huiduitslag, blozen of opgezwollen gezicht, kort van adem zijn of piepende ademhaling, duizelig gevoel of flauwvallen.

Heeft u een van de bovenstaande symptomen tijdens de behandeling? Probeer dan niet om uw symptomen zelf met andere geneesmiddelen te behandelen. Uw arts kan:

- u andere medicijnen geven om ervoor te zorgen dat u niet te veel bijwerkingen krijgt en om ervoor te zorgen dat uw symptomen minder worden,
- u goed in de gaten houden,
- de volgende dosis ZYNYZ overslaan,
- uw behandeling stoppen of
- uw infusie vertragen of stoppen als u een reactie door de infusie krijgt tijdens de behandeling met ZYNYZ. Dit hangt af van hoe erg de reactie is.

De bovenstaande symptomen **kunnen later ontstaan**, soms zelfs weken of maanden na uw laatste dosis.

Problemen met de afstoting van solide-orgaantransplantaten, waaronder graft-versus-host ziekte, bij patiënten die een beenmergtransplantatie (stamceltransplantatie) hebben gehad waarbij stamcellen van een donor zijn gebruikt. Deze problemen kunnen dodelijk zijn. Ze kunnen optreden als u voor of na de behandeling met ZYNYZ een transplantatie krijgt. Uw arts controleert u goed op deze bijwerkingen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

ZYNYZ mag niet gegeven worden aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het is niet onderzocht bij patiënten van deze leeftijd.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ZYNYZ nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt vooral voor geneesmiddelen die uw afweersysteem verzwakken, zoals corticosteroïden (prednison bijvoorbeeld). Deze kunnen ZYNYZ minder goed laten werken. Als u wordt behandeld met ZYNYZ, kan uw arts corticosteroïden voorschrijven. Uw arts doet dit om de bijwerkingen die u tijdens de behandeling kunt krijgen te verminderen.

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten voorbehoedsmiddelen gebruiken die goed werken. Dit moet tijdens de behandeling en minimaal 4 maanden na de laatste dosis ZYNYZ.

Zwangerschap en borstvoeding

U mag ZYNYZ niet krijgen als u zwanger bent behalve als uw arts dit duidelijk adviseert. ZYNYZ kan slecht of dodelijk zijn voor uw ongeboren baby. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of ZYNYZ in de moedermelk komt. Er is misschien een risico voor pasgeborenen die borstvoeding krijgen. Vraag uw arts om advies als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

ZYNYZ kan een kleine invloed hebben op hoe goed u kunt rijden en machines kunt gebruiken. Bent u moe? Rijd dan niet en gebruik geen machines tot u zich beter voelt.

ZYNYZ bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per infusie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Voordat u ZYNYZ krijgt, wordt het gemengd met een oplossing waar natrium in kan zitten. Volgt u een zoutarm dieet? Vertel dit dan aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

ZYNYZ wordt aan u gegeven in een ziekenhuis of kliniek. Dit gebeurt onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van kanker.

De aanbevolen dosering van ZYNYZ is 500 mg om de 4 weken.

Voor de behandeling van plaveiselcelcarcinoom van het anale kanaal, wordt ZYNYZ gegeven in combinatie met carboplatine en paclitaxel.

Uw arts geeft ZYNYZ aan u als een infuus in een ader (intraveneus infuus) dat ongeveer 30 minuten duurt.

Uw arts bepaalt hoeveel behandelingen u nodig heeft.

Als u een afspraak mist om ZYNYZ te krijgen

Het is erg belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel overslaat. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ziekenhuis om uw afspraak te verzetten.

Als u stopt met het gebruik van ZYNYZ

Stoppen met de behandeling kan ervoor zorgen dat dit geneesmiddel niet meer werkt. Stop de behandeling met ZYNYZ niet zonder dat het van uw arts mag.

Patiëntenwaarschuwingskaart

Belangrijke informatie uit deze bijsluiter kunt u vinden op de patiëntenwaarschuwingskaart die u van uw arts heeft gekregen. Het is belangrijk dat u deze patiëntenwaarschuwingskaart bewaart en aan uw partner of verzorgers laat zien.

Heeft u nog andere vragen over uw behandeling? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

ZYNYZ kan ernstige bijwerkingen hebben, die soms levensbedreigend en dodelijk kunnen zijn. Deze bijwerkingen kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden, of zelfs na de behandeling. U kunt meer dan 1 bijwerking tegelijk krijgen (zie rubriek 2 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?' voor symptomen).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken bij patiënten met merkelcelcarcinoom die uitsluitend met retifanimab werden behandeld.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende ernstige bijwerkingen heeft:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- longontsteking (*pneumonitis*)
- darmontsteking (*colitis*)
- leverontsteking (*hepatitis*)
- levercelschade (*hepatocellulair letsel*)
- plotselinge nierschade (*acuut nierletsel*)
- nierfalen (*nierinsufficiëntie*)
- infusiegerelateerde reacties met symptomen zoals koude rillingen, beven of koorts, jeuk of huiduitslag, blozen of opgezwollen gezicht, kort van adem of piepende ademhaling, duizelig of misselijk gevoel.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- ontsteking van de hypofyse onder in de hersenen (*hypofysitis*)
- zuur in het bloed door suikerziekte (*diabetische ketoacidose*)
- schade aan zenuwen die een verdoofd gevoel en zwakte veroorzaakt (*polyneuropathie*)
- beknelde zenuw door een beschadiging aan de wortel van de zenuw(en) in de wervelkolom (*radiculopathie*)
- zenuwbeschadiging aan de stembanden die worden gebruikt om te ademen, slikken en praten (*stembandverlamming*)
- ontsteking van de ogen (*uveïtis*)
- ontsteking van het hoornvlies of het heldere laagje aan de voorkant van het oog (*keratitis*)
- ontsteking van het hartzakje om het hart die vaak scherpe pijn op de borst veroorzaakt (*pericarditis*)

- ontsteking van de hartspier (*myocarditis*)
- ontsteking van de alvleesklier (*pancreatitis*)

Overige bijwerkingen komen voor met de volgende frequenties:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- minder rode bloedcellen in het bloed (anemie)
- minder zin in eten
- diarree
- misselijkheid
- verstopping (obstipatie)
- huiduitslag
- jeuk aan de huid (*pruritus*)
- gewrichtspijn (*artralgie*)
- moe zijn
- koorts (*pyrexie*)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- te langzaam werkende schildklier (*hypothyreoïdie*)
- te snel werkende schildklier (*hyperthyreoïdie*)
- abnormaal gevoel, zoals tintelingen of een verdoofd gevoel in de handen of voeten (*paresthesie*)
- meer leverenzymen in het bloed, zoals alanine-aminotransferase, aspartaat-aminotransferase
- meer bilirubine in het bloed
- meer creatinine in het bloed
- meer schildklierstimulerend hormoon in het bloed
- verhoogde waarde van amylase, een enzym dat zetmeel afbreekt
- verhoogde waarden van lipase, een enzym dat vetten afbreekt

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- minder hormonen die door de bijnieren worden aangemaakt (*bijnierinsufficiëntie*)
- schildklierontsteking (*thyreoïditis*)
- ontsteking van de galwegen (*cholangitis*)
- meer bilirubine in het bloed. Hierdoor worden de ogen en huid geel (*hyperbilirubinemie*)
- gewrichtsontsteking (*artritis*)
- spierontsteking (*myositis*)
- ontsteking van het weefsel tussen de spier en de huid waardoor een zwelling van de huid kan ontstaan (*eosinofiele fasciitis*)
- ontsteking van de spieren die pijn of stijf zijn veroorzaakt (*polymyalgia rheumatica*)
- minder schildklierstimulerend hormoon in het bloed

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken bij patiënten met plaveiselcelcarcinoom van het anale kanaal die werden behandeld met retifanlimab in combinatie met chemotherapie.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende ernstige bijwerkingen heeft:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- darmontsteking (*colitis*)
- ontsteking van de zenuwen, wat kan leiden tot gevoelloosheid, zwakte, bewegingsproblemen, tintelingen of brandende pijn in de handen, armen en benen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- ontsteking van de hypofyse aan de basis van de hersenen (*hypofysitis*)
- leverontsteking (*hepatitis*)
- infusiegerelateerde reacties die symptomen kunnen veroorzaken zoals rillingen, beven of koorts, jeuk of huiduitslag, blozen of gezwollen gezicht, kortademigheid of piepende ademhaling, duizeligheid of misselijkheid.

Overige bijwerkingen komen voor met de volgende frequenties:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- afname van het aantal witte bloedcellen (*lymfopenie en neutropenie*)
- onderactieve schildklier (*hypothyroïdie*)
- jeuk aan de huid (*pruritus*)
- huiduitslag
- ongebruikelijke vermoeidheid of zwakte (*asthenie*)
- verhoogd bloedgehalte van het leverenzym alanine-aminotransferase

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- verminderde afscheiding van hormonen geproduceerd door de bijnieren (*bijnierinsufficiëntie en secundaire bijnierinsufficiëntie*)
- overactieve schildklier (*hyperthyreoïdie*)
- verhoogde bloedsuikerspiegel (*hyperglykemie*)
- verlaagde natriumspiegel in het bloed (*hyponatriëmie*)
- ontsteking van het tandvlees (*stomatitis*)
- gewrichtsontsteking (*artritis*)
- verhoogde bloedspiegels van leverenzymen, waaronder aspartaataminotransferase
- verhoogde waarden van lipase, een enzym dat vetten afbreekt
- verhoogde creatinnewaarden in het bloed
- verhoogde waarden van amylase, een enzym dat zetmeel afbreekt

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- ontsteking van de schildklier (*thyreoïditis*)
- ontsteking van de galwegen (*cholangitis*)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

ZYNYZ wordt aan u toegediend in een ziekenhuis of kliniek en de zorgverleners zijn verantwoordelijk voor het bewaren ervan.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket van de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na bereiding kan de infusie maximaal 24 uur bij 2 °C tot 8 °C of 8 uur bij 20 °C tot 25 °C worden bewaard, vanaf het moment van bereiding tot het einde van de infusie.

Bewaar geen ongebruikte medicijnen voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is retifanlimab.
Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 25 mg retifanlimab.
Een flacon van 20 ml concentraat bevat 500 mg retifanlimab.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumacetaat trihydraat (E262), ijsazijn (E260), sucrose, polysorbaat 80 (E433), water voor injecties. Zie rubriek 2 'ZYNYZ bevat natrium'.

Hoe ziet ZYNYZ eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ZYNYZ is een helder tot licht doorschijnend, kleurloos tot lichtgeel concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Het is verkrijgbaar in een verpakking met 1 glazen flacon met 20 ml concentraat.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Prepareren en toedienen

- Parenterale geneesmiddelen moeten visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring voordat ze worden toegediend. Retifanlimab is een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes. Voer de flacon af als de oplossing troebel of verkleurd is of als er zichtbare deeltjes worden waargenomen.
- De flacon niet schudden.
- Trek 20 ml (500 mg) retifanlimab-concentraat op uit de flacon en breng dit over in een intraveneuze infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie om een verdunde oplossing te bereiden met een eindconcentratie tussen 1,4 mg/ml en 10 mg/ml. Gebruik infuuszakken van polyvinylchloride (PVC) en di-2-ethylhexylftalaat (DEHP), polyolefinecopolymeer, polyolefine met polyamide of ethyleenvinylacetaat.
- Meng de verdunde oplossing door de infuuszak voorzichtig om te keren. Niet met de infuuszak schudden.

- Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel eenmaal bereid onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik aangetoond:
 - gedurende 8 uur bij kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) (inclusief infusietijd).
OF
 - gedurende 24 uur onder koeling (bij 2 °C tot 8 °C). Indien gekoeld, laat de verdunde oplossing op kamertemperatuur komen voorafgaand aan toediening. De verdunde oplossing moet binnen 4 uur worden toegediend (inclusief infusietijd) nadat deze uit de koelkast is gehaald. Niet in de vriezer bewaren.
- Voer af als de verdunde oplossing verkleurd is of andere vreemde deeltjes bevat dan sporen van doorschijnende tot witte deeltjes.
- De oplossing met retifanimab gedurende 30 minuten toedienen via een intraveneuze lijn met een steriele, niet-pyrogene in-line- of add-on-filter van 0,2 micron tot 5 micron of in-line- of add-on-filter met membraan van 15 micron, met lage eiwitbinding en gemaakt van polyethersulfon, polyvinylideenfluoride of celluloseacetaat.
- Niet gelijktijdig andere geneesmiddelen toedienen via dezelfde infuuslijn.

Verwijdering

- Retifanimab is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Voer ongebruikte porties in de flacon af.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

BIJLAGE IV

CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU BETREFFENDE HET VERZOEK OM EEN BESCHERMINGSTERMIJN VAN ÉÉN JAAR VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **beschermingstermijn van één jaar voor het in de handel brengen**

Het CHMP heeft de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende gegevens beoordeeld, rekening houdend met de bepalingen van artikel 14, lid 11, van Verordening (EG) nr. 726/2004, en is van mening dat de nieuwe therapeutische indicatie een significant klinisch voordeel biedt in vergelijking tot bestaande therapieën, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.