

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

ZYNYZ 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Ett hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 500 mg retifanlimab.

Hver ml konsentrat inneholder 25 mg retifanlimab.

Retifanlimab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt anti-PD-1 (programmert celledødsprotein 1)-antistoff, produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster med rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar til lett opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning med en pH på 5,1 og en osmolalitet på 275-355 mOsm/kg.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

#### Plateepitelkarsinom i analkanalen (SCAC)

ZYNYZ er indisert i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel som førstelinjebehandling av voksne pasienter med metastatisk eller inoperabelt lokalt residiverende plateepitelkarsinom i analkanalen (SCAC).

#### Merkelcellekarsinom (MCC)

ZYNYZ er indisert som monoterapi til førstelinjebehandling hos voksne pasienter med metastatisk eller residiverende lokalt avansert merkelcellekarsinom (MCC) som ikke kan behandles med kurativ kirurgi eller stråling.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandlingen skal igangsettes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av kreft.

#### Dosering

##### Plateepitelkarsinom i analkanalen (SCAC)

Anbefalt dose er 500 mg retifanlimab administrert hver fjerde uke som en intravenøs infusjon over 30 minutter, i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel i 6 sykluser etterfulgt av retifanlimab 500 mg som monoterapi hver 4. uke i alle påfølgende sykluser. Behandlingen bør fortsette i opptil 1 år inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

For dosering og administrering av karboplatin og paklitaksel, inkludert anbefalt behandling av pasienten, se respektive preparatomtale.

### Merkelcellekarsinom (MCC)

Anbefalt dose er 500 mg retifanlimab administrert hver fjerde uke som en intravenøs infusjon over 30 minutter. Behandlingen bør fortsette i opptil 2 år inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

### Dosejusteringer

Doseøkning eller dosereduksjon av retifanlimab er ikke indisert.

Anbefalte dosejusteringer for behandling av immunrelaterte bivirkninger er oppgitt i tabell 1 (se også pkt. 4.4 og 4.8).

**Tabell 1: Anbefalte dosejusteringer for ZYNYZ**

| Bivirkning                                                                                                                                | Alvorlighetsgrad <sup>a</sup>                                                                                                     | Dosejusteringer                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pneumonitt                                                                                                                                | Grad 2                                                                                                                            | Avbryt til forbedring av bivirkning til grad 0-1.                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                           | Grad 3 eller 4                                                                                                                    | Seponer permanent.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Kolitt                                                                                                                                    | Grad 2 eller 3                                                                                                                    | Avbryt til forbedring av bivirkning til grad 0-1.                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                           | Tilbakevendende grad 3 eller grad 4                                                                                               | Seponer permanent.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Hepatitt uten tumorinfiltrasjon i leveren<br>ELLER<br>Økt totalt bilirubin                                                                | Grad 3 med ASAT eller ALAT høyere enn 3, men ikke mer enn 8 ganger ULN<br>ELLER<br>TB øker til mer enn 1,5 og opptil 3 ganger ULN | Avbryt til forbedring av bivirkning til grad 0-1.<br><br>Seponer permanent hvis ingen bedring innen 12 uker etter oppstart av steroider, eller det ikke er mulig å redusere prednison til mindre enn 10 mg/dag (eller tilsvarende) innen 12 uker etter oppstart med steroider. |
|                                                                                                                                           | Grad 4 med ASAT- eller ALAT-økninger til mer enn 8 ganger ULN<br>ELLER<br>TB høyere enn 3 ganger ULN                              | Seponer permanent.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Hepatitt med tumorinfiltrasjon i leveren<br>ELLER<br>Økt totalt bilirubin                                                                 | Grad 3 med ASAT eller ALAT mer enn 5, men ikke mer enn 10 ganger ULN<br>ELLER<br>TB høyere enn 1,5, men ikke mer enn 3 ganger ULN | Avbryt til forbedring av bivirkning til grad 0-1.<br><br>Seponer permanent hvis ingen bedring innen 12 uker etter oppstart av steroider, eller det ikke er mulig å redusere prednison til mindre enn 10 mg/dag (eller tilsvarende) innen 12 uker etter oppstart med steroider. |
|                                                                                                                                           | Grad 4 med ASAT- eller ALAT-økninger til mer enn 10 ganger ULN<br>ELLER<br>TB høyere enn 3 ganger ULN                             | Seponer permanent.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Endokrinopatii<br>• Binyreinsuffisiens<br>• Hypotyreose<br>• Hypertyreose<br>• Diabetes mellitus type 1<br>• Hyperglykemi<br>• Hypofysitt | Grad 2 binyreinsuffisiens                                                                                                         | Avbryt til forbedring av bivirkning til grad 0-1 eller til ellers klinisk stabil.                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                           | Grad 3 eller 4 binyreinsuffisiens                                                                                                 | Avbryt til forbedring av bivirkning til grad 0-1.<br><br>Seponer permanent hvis ingen bedring innen 12 uker etter oppstart av steroider, eller det ikke er mulig å redusere prednison til mindre enn 10 mg/dag (eller tilsvarende) innen 12 uker etter oppstart med steroider. |

| Bivirkning                       | Alvorlighetsgrad <sup>a</sup>                                                      | Dosejusteringer                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | Grad 3 eller 4 hypotyreose                                                         | Avbryt til forbedring av bivirkning til grad 0-1 eller til ellers klinisk stabil.                                                                                                                                                                                              |
|                                  | Grad 3 eller 4 hypertyreoidisme                                                    | Avbryt til forbedring av bivirkning til grad 0-1 eller til ellers klinisk stabil.                                                                                                                                                                                              |
|                                  | Grad 3 eller 4 diabetes mellitus type 1 (eller hyperglykemi)                       | Avbryt til forbedring av bivirkning til grad 0-1 eller til ellers klinisk stabil.                                                                                                                                                                                              |
|                                  | Grad 2 hypofysitt (asymptomatisk)                                                  | Avbryt til forbedring av bivirkning til grad 0-1.<br><br>Kan startes på nytt når kontrollert med hormonerstatningsterapi.                                                                                                                                                      |
|                                  | Grad 2 hypofysitt (symptomatisk, f.eks. hodepine, synsforstyrrelser)               | Avbryt til forbedring av bivirkning til grad 0-1.<br><br>Kan startes på nytt når kontrollert med hormonerstatningsterapi hvis indisert og hvis nedtrapping av steroider er fullført.                                                                                           |
|                                  | Grad 3 eller 4 hypofysitt (symptomatisk)                                           | Avbryt til forbedring av bivirkning til grad 0-1.<br><br>Seponer permanent hvis ingen bedring innen 12 uker etter oppstart av steroider, eller det ikke er mulig å redusere prednison til mindre enn 10 mg/dag (eller tilsvarende) innen 12 uker etter oppstart med steroider. |
| Nefritt med nedsatt nyrefunksjon | Grad 2 økt kreatinin i blod                                                        | Avbryt til forbedring av bivirkning til grad 0-1.                                                                                                                                                                                                                              |
|                                  | Grad 3 eller 4 økt kreatinin i blod                                                | Seponer permanent. <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                |
| Hudreaksjoner                    | Grad 3 eller mistenkt SJS eller mistenkt TEN<br>Vedvarende grad 2 ( $\geq 2$ uker) | Avbryt til forbedring av bivirkning til grad 0-1.                                                                                                                                                                                                                              |
|                                  | Grad 4 eller bekreftet SJS eller bekreftet TEN                                     | Seponer permanent.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Myokarditt                       | Bekreftet grad 2, 3 eller 4                                                        | Seponer permanent.                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Bivirkning                                                                                                                                                                                                          | Alvorlighetsgrad <sup>a</sup>                     | Dosejusteringer                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Andre immunrelaterte bivirkninger (inkludert myositt, encefalitt, demyeliniserende nevropati, Guillain-Barré-syndrom, sarkoidose, autoimmun hemolytisk anemi, pankreatitt, uveitt, diabetisk ketoacidose, artralgi) | Grad 3                                            | Avbryt til forbedring av bivirkning til grad 0-1.                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                     | Grad 4                                            | Seponer permanent.                                                                                                                                                                                      |
| Vedvarende grad 2 eller 3 immunrelaterte bivirkninger (eksklusive endokrinopatier)                                                                                                                                  | Grad 2 eller 3 ( $\geq 12$ uker etter siste dose) | Seponer permanent.                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                     | Tilbakevendende grad 3 eller 4                    |                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                     | Tilbakevendende grad 2 pneumonitt                 |                                                                                                                                                                                                         |
| Infusjonsrelaterte reaksjoner                                                                                                                                                                                       | Grad 1                                            | Avbryt infusjon eller reduser infusjonshastigheten.                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                     | Grad 2                                            | Første forekomst: Avbryt infusjon og gjenoppta ved 50 % av opprinnelig hastighet dersom symptomene forsvinner innen 1 time.<br><br>Påfølgende forekomster etter anbefalt profylakse: Seponer permanent. |
|                                                                                                                                                                                                                     | Grad 3                                            | Seponer permanent.<br><br>Ved rask respons på symptomatisk behandling og/eller på kort stans av infusjon er det ikke nødvendig å seponere retifanlimab permanent.                                       |
|                                                                                                                                                                                                                     | Grad 4                                            | Seponer permanent.                                                                                                                                                                                      |

ASAT = aspartataminotransferase; ALAT = alaninaminotransferase; ULN = øvre normalgrense; TB = totalt bilirubin; SJS = Stevens-Johnson syndrom; TEN = toksisk epidermal nekrolyse.

<sup>a</sup> Toksisitet klassifisert i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (felles terminologikriterier for bivirkninger) v5.

<sup>b</sup> Seponer permanent kun hvis retifanlimab er direkte involvert i nyretoksisitet.

### Pasientkort

Alle som forskriver ZYNYZ må være kjent med og informere pasientene om pasientkortet, som beskriver hva de skal gjøre dersom de opplever symptomer på immunrelaterte bivirkninger. Alle pasienter som behandles med retifanlimab vil få pasientkortet.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) og ingen data fra pasienter med terminal nyresykdom. Det kan derfor ikke gis noen doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter som har lett nedsatt leverfunksjon. Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og ingen data fra pasienter med terminal leversykdom. Det kan derfor ikke gis noen doseringsanbefalinger (se pkt. 5.2).

### *Pediatrisk populasjon*

Det er ikke relevant å bruke retifanlimab hos barn og ungdom under 18 år ved plateepitelkarsinom i analkanalen og merkelcellekarsinom.

### Administrasjonsmåte

ZYNYZ er til intravenøs bruk. Det må fortynnes og administreres via intravenøs infusjon over 30 minutter.

ZYNYZ skal ikke administreres som en intravenøs støtdose eller bolusinjeksjon.

ZYNYZ skal kun administreres gjennom en intravenøs infusjonsslange som inneholder et sterilt, ikke-pyrogen lavproteinbindende polyetersulfon-, polyvinylidenfluorid- eller celluloseacetat-filter med en porestørrelse på 0,2-5 mikrometer eller 15 mikrometer mesh in-line- eller add-on-filter. Andre legemidler skal ikke administreres samtidig gjennom den samme infusjonsslangen.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

### Immunrelaterte bivirkninger

Immunrelaterte bivirkninger, som kan være alvorlige eller dødelige, kan forekomme hos pasienter som behandles med retifanlimab. Immunrelaterte bivirkninger kan forekomme i organer og vev, og kan ramme mer enn ett organsystem samtidig. Selv om immunrelaterte bivirkninger som regel oppstår under behandling, kan symptomene også manifestere seg etter seponering. Viktige immunrelaterte bivirkninger som er listet opp i dette avsnittet, omfatter ikke alle mulige immunrelaterte reaksjoner.

Tidlig identifisering og behandling av immunrelaterte bivirkninger er avgjørende for å sikre sikker bruk av retifanlimab. Pasientene skal overvåkes for symptomer og tegn på immunrelaterte bivirkninger. Blodkjemiske analyser, inkludert leverprøver og tester av skjoldbruskkjertelens funksjon, skal evalueres ved behandlingsstart og deretter regelmessig under behandlingen. Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger skal adekvat evaluering foretas, inkludert konsultasjon med spesialist, for å bekrefte etiologien eller utelukke andre årsaker.

Avhengig av bivirkningens alvorlighetsgrad skal behandling med retifanlimab avbrytes eller seponeres permanent og kortikosteroider (1-2 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende) eller annen egnet behandling administreres. Ved forbedring til grad  $\leq 1$  bør det igangsettes nedtrapping av kortikosteroider, som skal vare i minst 1 måned (se tabell 1).

Hos pasienter med allerede eksisterende autoimmun sykdom tyder data fra observasjonsstudier på at risikoen for immunmedierte bivirkninger etter behandling med immunsjekkpunkthemmere kan være høyere, sammenlignet med risikoen hos pasienter uten allerede eksisterende autoimmun sykdom. I tillegg var oppblussinger av den underliggende autoimmune sykdommen vanlige, men de fleste var milde og håndterbare. Det finnes imidlertid lite data som er spesifikke for retifanlimab.

#### Immunrelatert pneumonitt

Det er rapportert om immunrelatert pneumonitt hos pasienter som får retifanlimab (se pkt. 4.8). Pasientene skal overvåkes for tegn og symptomer på pneumonitt. Mistenkt pneumonitt skal bekreftes med røntgenbilder, og andre årsaker skal utelukkes. Pasientene skal behandles med justerte doser av retifanlimab og kortikosteroider (se tabell 1).

#### Immunrelatert kolitt

Det er rapportert om immunrelatert kolitt hos pasienter som får retifanlimab (se pkt. 4.8). Pasientene skal overvåkes for tegn og symptomer på kolitt og behandles med justerte doser av retifanlimab, legemidler mot diaré og kortikosteroider (se tabell 1).

#### Immunrelatert hepatitt

Det er rapportert om immunrelatert hepatitt hos pasienter som får retifanlimab (se pkt. 4.8). Pasientene skal overvåkes for unormale leverprøver før behandling startes og deretter regelmessig under behandling som indikert basert på klinisk evaluering, og skal behandles med justerte doser av retifanlimab og kortikosteroider (se tabell 1). For hepatitt av grad 1 bør overvåking av leverprøver økes til to ganger per uke frem til prøvene er tilbake til baseline.

#### Immunrelaterte endokrinopatii

Immunrelaterte endokrinopatii, inkludert hypotyreose, hypertyreose, binyreinsuffisiens, hypofysitt og diabetisk ketoacidose, er rapportert hos pasienter som får retifanlimab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for unormale tyreoida-funksjonstester før behandling startes og deretter regelmessig under behandling, og for kortisol, som indikert basert på symptomer og/eller fallende nivå av tyreoidestimulerende hormon.

#### Hypotyreose og hypertyreose

Immunrelatert hypotyreose og hypertyreose (inkludert tyreoiditt) er rapportert hos pasienter som får retifanlimab. Immunrelatert hypotyreose og hypertyreose (inkludert tyreoiditt) skal behandles med justerte doser av retifanlimab, som anbefalt i tabell 1.

#### Hypofysitt

Det er rapportert om immunrelatert hypofysitt hos pasienter som får retifanlimab (se pkt. 4.8). Pasientene skal overvåkes for tegn og symptomer på hypofysitt og behandles med justerte doser av retifanlimab, kortikosteroider og hormonerstatning, som klinisk indisert (se tabell 1).

#### Binyreinsuffisiens

Det er rapportert om immunrelatert binyreinsuffisiens hos pasienter som får retifanlimab. Pasientene skal overvåkes for kliniske tegn og symptomer på binyreinsuffisiens og behandles med kortikosteroider og hormonerstatning, som klinisk indisert (se tabell 1).

#### Diabetes mellitus type 1

Immunrelatert diabetes mellitus type 1 er observert hos pasienter som behandles med PD-1-hemmere (se pkt. 4.8). Pasientene skal overvåkes for hyperglykemi og tegn og symptomer på diabetes, som indikert basert på klinisk evaluering, og behandles med orale blodtrykkssenkende legemidler eller insulin og justerte doser av retifanlimab (se tabell 1).

#### Immunrelatert nefritt

Det er rapportert om immunrelatert nefritt hos pasienter som får retifanlimab (se pkt. 4.8). Pasientene skal overvåkes for endringer i nyrefunksjon og behandles med justerte doser av retifanlimab og kortikosteroider (se pkt. 4.2).

#### Immunrelaterte hudreaksjoner

Immunrelaterte hudreaksjoner, for eksempel toksisk epidermal nekrolyse, har blitt rapportert hos pasienter som får retifanlimab (se pkt. 4.8). Det er rapportert om tilfeller av Stevens-Johnson syndrom hos pasienter behandlet med PD-1-hemmere. Pasientene skal overvåkes for tegn og symptomer på hudreaksjoner. Immunrelaterte hudreaksjoner skal behandles i tråd med anbefalingene i tabell 1.

Forsiktighet skal utvises når man overveier bruk av retifanlimab hos pasienter som tidligere har fått alvorlige eller livstruende hudreaksjoner på behandling med andre sjekkpunkt-hemmere.

#### Andre immunrelaterte bivirkninger

I kliniske studier ble det rapportert om klinisk signifikante, immunrelaterte bivirkninger hos pasienter behandlet med retifanlimab, inkludert: uveitt, artritt, myositt, demyeliniserende polyneuropati (f.eks. Guillain-Barré-syndrom), pankreatitt, myokarditt, kolangitt og stomatitt (se pkt. 4.8).

Pasientene skal overvåkes for tegn og symptomer på immunrelaterte bivirkninger og behandles med justerte doser av retifanlimab som beskrevet i pkt. 4.2.

#### Infusjonsrelaterte reaksjoner

I likhet med andre terapeutiske proteiner kan retifanlimab forårsake infusjonsrelaterte reaksjoner, som i noen tilfeller kan være alvorlige. Pasientene skal overvåkes for tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner. Avhengig av alvorlighetsgrad og behandlingsrespons bør behandling med retifanlimab avbrytes, infusjonshastigheten reduseres eller behandlingen seponeres permanent (se pkt. 4.2). Premedisinering med antipyretika og/eller antihistaminer bør overveies hos pasienter som tidligere har fått klinisk signifikante reaksjoner på infusjon av terapeutiske proteiner (se pkt. 4.8).

#### Hematologi

Samtidig administrering av retifanlimab med karboplatin og paklitaxel økte risikoen og alvorlighetsgraden av nøytropeni.

Hyppig hematologisk overvåking anbefales, og retningslinjer for behandling av nøytropeni bør følges.

#### Transplantasjonsrelaterte bivirkninger

##### Transplantatavstøtning av solide organer

Transplantatavstøtning av solide organer er rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med PD-1-hemmere. Behandling med retifanlimab kan øke risikoen for transplantatavstøtning hos mottakere av solide organer. Fordelene ved retifanlimab-behandling og risikoen for mulig transplantatavstøtning må vurderes opp mot hverandre hos disse pasientene.

##### Komplikasjoner ved allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

Dødelige og andre alvorlige komplikasjoner kan oppstå hos pasienter som får allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) før eller etter behandling med et PD-1/PD-L1-blokkerende antistoff. Transplantasjonsrelaterte komplikasjoner inkluderer hyperakutt transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD), akutt GvHD, kronisk GvHD, hepatisk venookklusiv sykdom etter kondisjonering med redusert intensitet og steroidkrevende febersyndrom (uten identifisert infeksjonsårsak). Disse komplikasjonene kan oppstå på tross av intervensjonsbehandling administrert mellom PD-1/PD-L1-blokkering og allogen HSCT. Pasientene skal overvåkes nøye for tegn på transplantasjonsrelaterte komplikasjoner, og rask intervensjon kan være nødvendig. Vurder fordeler og risikoer knyttet til behandling med et PD-1/PD-L1-blokkerende antistoff før eller etter en allogen HSCT.

#### Pasienter som er ekskludert fra det kliniske programmet

Pasienter med følgende status ble ekskludert fra det kliniske programmet: ECOG-score ved baseline (Eastern Cooperative Oncology Group)  $\geq 2$ , symptomatiske metastaser i sentralnervesystemet, tidligere immunterapi eller autoimmun sykdom som krever systemisk terapi med immunsuppressiva, andre maligniteter i anamnesen i løpet av de siste 3 årene, organtransplantasjon eller aktiv hepatittinfeksjon. Pasienter med ukontrollert hiv-infeksjon ( $CD4^+$  celletall  $< 300$  celler/mikroliter, påviselig virusmengde eller som ikke får høyaktiv antiretroviral terapi) ble også ekskludert.

#### Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke gjennomført formelle farmakokinetiske interaksjonsstudier med retifanlimab. Ettersom retifanlimab utskilles fra sirkulasjonen via katabolisme, forventes ingen metabolsk legemiddelinteraksjon.

Bruk av systemiske kortikosteroider eller immunsuppressiva før oppstart av behandling med retifanlimab, med unntak av fysiologiske doser av systemiske kortikosteroider ( $\leq 10$  mg/dag prednison eller tilsvarende), skal unngås på grunn av potensiell interferens med retifanlimabs farmakodynamiske aktivitet og effekt. Systemiske kortikosteroider eller andre immunsuppressiva kan imidlertid brukes etter oppstart av retifanlimab for å behandle immunrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det er ikke forventet at retifanlimab vil påvirkes av eller påvirke andre legemidler i forbindelse med transportører eller CYP-enzymmer.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Fertile kvinner / prevensjon

Kvinner som kan bli gravide, må bruke sikker prevensjon under behandlingen med retifanlimab og i minst fire måneder etter siste dose med retifanlimab.

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av retifanlimab hos gravide kvinner. Det er ikke utført reproduksjonsstudier på dyr ved bruk av retifanlimab. Dyrestudier har vist at hemming av PD-1/PD-L1-reaksjonsveien kan føre til økt risiko for immunmediert avstøtning av fosteret og påfølgende fosterdød. Basert på virkningsmekanismen kan derfor retifanlimab forårsake fosterskade hvis det blir administrert til en gravid kvinne. Det er kjent at humant immunglobulin G4 (IgG4) krysser placenta. Det er derfor mulig at retifanlimab vil bli overført fra moren til fosteret. ZYNYZ er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon (se pkt. 5.3).

### Amming

Det er ukjent om retifanlimab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av retifanlimab i melk hos dyr.

Det er kjent at humane immunglobuliner av klasse G blir skilt ut i morsmelk de første par dagene etter fødselen, men raskt blir redusert til lave konsentrasjoner. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan derfor ikke utelukkes i denne korte perioden. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med retifanlimab skal avsluttes/avstås fra. Deretter kan retifanlimab brukes under amming hvis det er klinisk nødvendig.

### Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data om effekten av retifanlimab på fertilitet. Det er ikke utført reproduksjonsstudier på dyr for å evaluere effekten av retifanlimab på fertilitet.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

ZYNYZ har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av mulige bivirkninger, som f.eks. fatigue (se pkt. 4.8), bør pasientene rådes til å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner inntil de er sikre på at retifanlimab ikke påvirker dem negativt.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Det har forekommet immunrelaterte bivirkninger ved bruk av retifanlimab. De fleste av disse bivirkningene, inkludert alvorlige bivirkninger, forsvant etter igangsetting av egnet medisinsk behandling eller seponering av retifanlimab (se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor).

Sikkerhet ved bruk av retifanlimab som monoterapi er blitt evaluert hos 452 pasienter med avanserte solide maligniteter som fikk den anbefalte dosen på 500 mg hver 4. uke, inkludert 107 pasienter med metastatisk eller residiverende lokalt avansert merkelcellekarsinom. Median behandlingsvarighet var 5,4 måneder (variasjon: 1 dag-27 måneder). De vanligste bivirkningene var fatigue (35,4 %), utslett (18,8 %), diaré (18,6 %), anemi (16,2 %), pruritus (15,9 %), artralgi (13,3 %), forstoppelse (13,3 %), kvalme (13,3 %), pyreksi (13,1 %) og nedsatt appetitt (12,6 %). Bivirkningene var alvorlige hos 11,7 % av pasientene, og de alvorligste bivirkningene var immunrelaterte bivirkninger. ZYNYZ ble seponert permanent på grunn av bivirkninger hos 8 % av pasientene. De fleste av disse bivirkningene var immunrelaterte.

Sikkerhet ved bruk av retifanlimab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel er blitt evaluert hos 154 pasienter med metastatisk eller med inoperabelt lokalt tilbakevendende SCAC. Median behandlingsvarighet med retifanlimab var 7,4 måneder (variasjon: 1 dag-14,6 måneder). De vanligste bivirkningene var nøytropeni (70,1 %), kløe (24 %), utslett (23,4 %), lymfopeni (14,3 %), hypotyreose (14,3 %) og økt ALAT (10,4 %). Bivirkningene var alvorlige hos 13,6 % av pasientene, og de alvorligste bivirkningene var immunrelaterte bivirkninger. ZYNYZ ble seponert permanent på grunn av bivirkninger hos 5,8 % av pasientene. De fleste av disse bivirkningene var immunrelaterte.

#### Bivirkningstabell

Bivirkninger som ble rapportert i det sammenslåtte datasettet for pasienter behandlet med ZYNYZ som monoterapi (N = 452) og i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel (N = 154), er presentert i tabell 2.

Bivirkningene er listet opp etter organklassesystem og frekvens. Frekvensen er definert på følgende måte: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende forekomst.

**Tabell 2: Bivirkninger hos pasienter behandlet med retifanlimab**

|                                                                 | Retifanlimab som monoterapi<br>(N = 452)                                                                                                                                               |                                                                                                           | Retifanlimab i kombinasjon med<br>karboplatin og paklitaksel<br>(N = 154)                                                                                                                                                        |                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organklassesy-<br/>stem</b>                                  | <b>Frekvens (alle<br/>grader)</b>                                                                                                                                                      | <b>Frekvens (grad<br/>3-4)</b>                                                                            | <b>Frekvens (alle<br/>grader)</b>                                                                                                                                                                                                | <b>Frekvens (grad<br/>3-4)</b>                                                                                                              |
| Sykdommer i blod<br>og lymfatiske<br>organer                    | <b>Svært vanlige</b><br>Anemi <sup>a</sup>                                                                                                                                             | <b>Vanlige</b><br>Anemi <sup>a</sup>                                                                      | <b>Svært vanlige</b><br>Lymfopeni <sup>b</sup><br>Nøytropeni <sup>c</sup>                                                                                                                                                        | <b>Svært vanlige</b><br>Nøytropeni <sup>c</sup><br><br><b>Vanlige</b><br>Lymfopeni <sup>b</sup>                                             |
| Endokrine<br>sykdommer                                          | <b>Vanlige</b><br>Hypothyreose<br>Hypertyreose<br><br><b>Mindre vanlige</b><br>Binyreinsuffisiens<br>Tyreoiditt <sup>d</sup><br>Hypofysitt<br>Diabetes mellitus<br>type 1 <sup>e</sup> | <b>Mindre vanlige</b><br>Binyreinsuffisie<br>ns<br>Hypofysitt<br>Diabetes<br>mellitus type 1 <sup>e</sup> | <b>Svært vanlige</b><br>Hypothyreose<br><br><b>Vanlige</b><br>Binyreinsuffisiens<br>Hypertyreose<br>Hypofysitt<br>Hyperglykemi<br><br><b>Mindre vanlige</b><br>Autoimmun<br>tyreoiditt<br>Sekundær<br>binyrebarkinsuffisie<br>ns | <b>Vanlige</b><br>Binyreinsuffisiens<br><br><b>Mindre vanlige</b><br>Hypothyreose<br>Hypertyreose<br>Sekundær<br>binyrebarkinsuffisie<br>ns |
| Stoffskifte- og<br>ernæringsbetingede<br>sykdommer              | <b>Svært vanlige</b><br>Nedsatt appetitt                                                                                                                                               | <b>Mindre vanlige</b><br>Nedsatt appetitt                                                                 | <b>Vanlige</b><br>Hyponatremi                                                                                                                                                                                                    | <b>Vanlige</b><br>Hyponatremi                                                                                                               |
| Nevrologiske<br>sykdommer                                       | <b>Vanlige</b><br>Parestesi<br><br><b>Mindre vanlige</b><br>Polyneuropati <sup>f</sup><br>Radikulopati<br>Stemmebåndsparese                                                            | <b>Mindre vanlige</b><br>Polyneuropati <sup>f</sup><br>Radikulopati                                       | <b>Svært vanlige</b><br>Perifer sensorisk<br>neuropati<br><br><b>Vanlige</b><br>Perifer<br>motorneuropati<br>Perifer<br>sensorimotorneurop<br>ati                                                                                | <b>Vanlige</b><br>Perifer<br>sensorimotorneurop<br>ati                                                                                      |
| Øyesykdommer                                                    | <b>Mindre vanlige</b><br>Uveitt <sup>g</sup><br>Keratitt                                                                                                                               | <b>Mindre vanlige</b><br>Uveitt <sup>g</sup>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                             |
| Hjertesykdommer                                                 | <b>Mindre vanlige</b><br>Perikarditt<br>Myokarditt                                                                                                                                     | <b>Mindre vanlige</b><br>Myokarditt                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                             |
| Sykdommer i<br>respirasjonsorganer,<br>thorax og<br>mediastinum | <b>Vanlige</b><br>Pneumonitt <sup>h</sup>                                                                                                                                              | <b>Mindre vanlige</b><br>Pneumonitt <sup>h</sup>                                                          |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                             |

|                                                           | Retifanlimab som monoterapi<br>(N = 452)                                                                                                         |                                                                                                           | Retifanlimab i kombinasjon med<br>karboplatin og paklitaksel<br>(N = 154)                      |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gastrointestinale sykdommer                               | <b>Svært vanlige</b><br>Diaré<br>Kvalme<br>Forstoppelse<br><br><b>Vanlige</b><br>Kolitt <sup>i</sup><br><br><b>Mindre vanlige</b><br>Pankreatitt | <b>Mindre vanlige</b><br>Diaré<br>Pankreatitt<br>Kolitt <sup>i</sup>                                      | <b>Svært vanlige</b><br>Kolitt <sup>j</sup><br><br><b>Vanlige</b><br>Stomatitt                 | <b>Vanlige</b><br>Kolitt <sup>j</sup>                                                          |
| Sykdommer i lever og galleveier                           | <b>Vanlige</b><br>Hepatocellulær skade<br>Hepatitt <sup>k</sup><br><br><b>Mindre vanlige</b><br>Hyperbilirubinemi<br>Kolangitt                   | <b>Mindre vanlige</b><br>Hepatitt <sup>k</sup><br>Hepatocellulær skade<br>Kolangitt<br>Hyperbilirubine mi | <b>Vanlige</b><br>Hepatitt <sup>l</sup><br><br><b>Mindre vanlige</b><br>Immunmediert kolangitt | <b>Vanlige</b><br>Hepatitt <sup>l</sup><br><br><b>Mindre vanlige</b><br>Immunmediert kolangitt |
| Hud- og underhudssykdommer                                | <b>Svært vanlige</b><br>Utslett <sup>m</sup><br>Kløe                                                                                             | <b>Vanlige</b><br>Utslett <sup>m</sup>                                                                    | <b>Svært vanlige</b><br>Kløe<br>Utslett <sup>n</sup>                                           | <b>Vanlige</b><br>Utslett <sup>n</sup><br><br><b>Mindre vanlige</b><br>Kløe                    |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 | <b>Svært vanlige</b><br>Artralgi<br><br><b>Mindre vanlige</b><br>Artritt <sup>o</sup><br>Myositt<br>Eosinofil fasciitt<br>Revmatisk polymyalgi   | <b>Mindre vanlige</b><br>Artralgi<br>Artritt <sup>o</sup><br>Myositt<br>Eosinofil fasciitt                | <b>Vanlige</b><br>Artritt                                                                      |                                                                                                |
| Sykdommer i nyre og urinveier                             | <b>Vanlige</b><br>Akutt leverskade<br>Nyresvikt<br><br><b>Mindre vanlige</b><br>Tubulointerstitiell nefritt                                      | <b>Mindre vanlige</b><br>Akutt leverskade<br>Tubulointerstitie ll nefritt                                 |                                                                                                |                                                                                                |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | <b>Svært vanlige</b><br>Fatigue <sup>p</sup><br>Pyreksi                                                                                          | <b>Vanlige</b><br>Fatigue <sup>p</sup><br><br><b>Mindre vanlige</b><br>Pyreksi                            | <b>Svært vanlige</b><br>Asteni                                                                 | <b>Vanlige</b><br>Asteni                                                                       |

|                                                                   | Retifanlimab som monoterapi<br>(N = 452)                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                               | Retifanlimab i kombinasjon med<br>karboplatin og paklitaksel<br>(N = 154)                                               |                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Undersøkelser                                                     | <b>Vanlige</b><br>Økte transaminaser <sup>a</sup><br>Økt kreatinin i blod<br>Økt amylase<br>Økt lipase<br>Økt bilirubin i blodet<br>Økt tyreoidastimulerende hormon i blodet<br><br><b>Mindre vanlige</b><br>Redusert tyreoidastimulerende hormon i blodet | <b>Vanlige</b><br>Økte transaminaser <sup>a</sup><br><br><b>Mindre vanlige</b><br>Økt bilirubin i blodet<br>Økt lipase<br>Økt kreatinin i blod<br>Økt amylase | <b>Svært vanlige</b><br>Økt ALAT<br><br><b>Vanlige</b><br>Økt ASAT<br>Økt lipase<br>Økt kreatinin i blod<br>Økt amylase | <b>Vanlige</b><br>Økt ALAT<br>Økt ASAT<br>Økt lipase<br><br><b>Mindre vanlige</b><br>Økt kreatinin i blod<br>Økt amylase |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer | <b>Vanlige</b><br>Infusjonsrelaterte reaksjoner <sup>f</sup>                                                                                                                                                                                               | <b>Mindre vanlige</b><br>Infusjonsrelaterte reaksjoner <sup>f</sup>                                                                                           | <b>Vanlige</b><br>Infusjonsrelaterte reaksjoner <sup>f</sup>                                                            | <b>Mindre vanlige</b><br>Infusjonsrelaterte reaksjoner <sup>f</sup>                                                      |

<sup>a</sup> Inkluderer anemi, jernmangelanemi, anemi ved malign sykdom og anemi ved vitamin B12-mangel.

<sup>b</sup> Inkluderer lymfopeni og redusert lymfocytall.

<sup>c</sup> Inkluderer nøyтроpeni og redusert nøyтроfittall.

<sup>d</sup> Inkluderer tyreoiditt og autoimmun tyreoiditt.

<sup>e</sup> Inkluderer diabetisk ketoacidose.

<sup>f</sup> Inkluderer polyneuropati og demyeliniserende polyneuropati.

<sup>g</sup> Inkluderer uveitt og iritt.

<sup>h</sup> Inkluderer pneumonitt, interstitiell lungesykdom, organiserende pneumoni og lungeinfiltrasjon.

<sup>i</sup> Inkluderer kolitt og immunmediert enterokolitt.

<sup>j</sup> Inkluderer kolitt, immunmediert enterokolitt og immunmediert diaré.

<sup>k</sup> Inkluderer hepatitt og autoimmun hepatitt.

<sup>l</sup> Inkluderer hepatitt og autoimmun hepatitt.

<sup>m</sup> Inkluderer utslett, makulopapuløst utslett, erytematøst utslett, pruritisk utslett, dermatitt, psoriasis, makuløst utslett, papuløst utslett, lichenoid keratose, pustuløst utslett, bulløs dermatitt, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, toksisk epidermal nekrolyse og toksisk huderupsjon.

<sup>n</sup> Inkluderer utslett, erytematøst utslett, makulopapuløst utslett og kløende utslett.

<sup>o</sup> Inkluderer artritt og polyartritt.

<sup>p</sup> Inkluderer asteni og fatigue.

<sup>q</sup> Inkluderer økte transaminaser, økt alaninaminotransferase og økt aspartataminotransferase.

<sup>r</sup> Inkluderer legemiddeloverfølsomhet og infusjonsrelaterte reaksjoner.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

De utvalgte bivirkningene som beskrives nedenfor, er basert på sikkerhet av retifanlimab som monoterapi i en samlet sikkerhetspopulasjon på 452 pasienter med fremskredne solide maligniteter, inkludert pasienter med metastatisk eller tilbakevendende lokalt avansert MCC, og på sikkerhet av retifanlimab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel hos 154 pasienter med metastatisk eller med inoperabelt lokalt residiverende SCAC. Retningslinjene for behandling av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.2.

### Immunrelaterte bivirkninger (se pkt. 4.4)

#### Immunrelatert pneumonitt

Immunrelatert pneumonitt forekom hos 3,1 % av pasientene som fikk retifanlimab som monoterapi, inkludert 1,3 % av pasientene som hadde grad 2, 0,9 % av pasientene som hadde grad 3 og 0,2 % av pasientene som hadde grad 5. Median tid til inntreden av pneumonitt var 100 dager (variasjon: 43-673 dager). Pneumonitt resulterte i seponering av retifanlimab hos 0,2 % av pasientene. Av

pasientene med pneumonitt fikk 71,4 % systemiske kortikosteroider. Bivirkningen forsvant hos 78,6 % av pasientene, med en median tid til bedring på 37 dager (variasjon: 9-104 dager).

#### *Immunrelatert kolitt*

Immunrelatert kolitt forekom hos 2,7 % av pasientene som fikk retifanlimab som monoterapi, inkludert 1,1 % av pasientene som hadde grad 2, 0,4 % av pasientene som hadde grad 3 og 0,2 % av pasientene som hadde grad 4. Median tid til inntreden av kolitt var 165,5 dager (variasjon: 11-749 dager). Kolitt resulterte i seponering av retifanlimab hos 0,9 % av pasientene. Av pasientene med kolitt fikk 75 % systemiske kortikosteroider, og 8,3 % fikk en annen type immunsuppressiva (infliksimab). Bivirkningen forsvant hos 66,7 % av pasientene, med en median tid til bedring på 83,5 dager (variasjon: 15-675 dager).

Hos pasienter med SCAC som fikk retifanlimab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel, forekom immunrelatert kolitt hos 10,4 % av pasientene, inkludert 3,2 % av pasientene med grad 2, 2,6 % av pasientene med grad 3 og 0,6 % av pasientene med grad 4. Median tid til inntreden av kolitt var 83,5 dager (variasjon: 3-271 dager). Kolitt resulterte i seponering av retifanlimab hos 1,3 % av pasientene. Av pasientene med kolitt fikk 93,8 % systemiske kortikosteroider, og 6,3 % fikk en annen type immunsuppressiva (infliksimab). Kolitt gikk i remisjon hos 93,8 % av pasientene, med en median tid til remisjon på 27 dager (variasjon: 1-102 dager).

#### *Immunrelatert nefritt*

Immunrelatert nefritt forekom hos 2 % av pasientene som fikk retifanlimab som monoterapi, inkludert 0,4 % av pasientene som hadde grad 2, 1,1 % av pasientene som hadde grad 3 og 0,4 % av pasientene som hadde grad 4. Median tid til inntreden av nefritt var 176 dager (variasjon: 15-515 dager). Nefritt resulterte i seponering av retifanlimab hos 1,1 % av pasientene. Av pasientene med nefritt fikk 66,7 % systemiske kortikosteroider. Bivirkningen forsvant hos 44,4 % av pasientene, med en median tid til bedring på 22,5 dager (variasjon: 9-136 dager).

#### *Immunrelaterte endokrinopati*

Hypotyreose forekom hos 10,2 % av pasientene som fikk retifanlimab som monoterapi, inkludert 4,9 % av pasientene som hadde grad 2. Median tid til inntreden av hypotyreose var 88 dager (variasjon: 1-505 dager). Ingen av disse hendelsene resulterte i seponering av retifanlimab. Bivirkningen forsvant hos 32,6 % av pasientene, med en median tid til bedring på 56 dager (variasjon: 2-224 dager).

Hos pasienter med SCAC som fikk retifanlimab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel, forekom hypotyreose hos 14,3 % av pasientene, inkludert 9,1 % av pasientene med grad 2 og 0,6 % av pasientene med grad 4. Median tid til inntreden av hypotyreose var 138,5 dager (variasjon: 55-390 dager). Hypotyreose resulterte i seponering av retifanlimab hos 1 pasient. Bivirkningen forsvant hos 27,3 % av pasientene, med en median tid til bedring på 114 dager (variasjon: 57-212 dager).

Hypertyreose forekom hos 5,8 % av pasientene som fikk retifanlimab som monoterapi, inkludert 2,7 % av pasientene som hadde grad 2. Median tid til inntreden av hypertyreose var 55,5 dager (variasjon: 8-575 dager). Ingen av disse hendelsene resulterte i seponering av retifanlimab. Bivirkningen forsvant hos 61,5 % av pasientene, med en median tid til bedring på 74 dager (variasjon: 15-295 dager).

Hos pasienter med SCAC som fikk retifanlimab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel, forekom hypertyreose hos 8,4 % av pasientene, inkludert 3,2 % av pasientene med grad 2 og 0,6 % av pasientene med grad 3. Median tid til inntreden av hypertyreose var 82 dager (variasjon: 8-278 dager). Ingen av hendelsene resulterte i seponering av retifanlimab. Bivirkningen forsvant hos 76,9 % av pasientene, med en median tid til bedring på 29 dager (variasjon: 8-130 dager).

Hypofysitt forekom hos 0,7 % av pasientene som fikk retifanlimab som monoterapi, inkludert 0,4 % av pasientene som hadde grad 2 og 0,2 % av pasientene som hadde grad 3. Median tid til inntreden av hypofysitt var 308 dager (variasjon: 266-377 dager). Hypofysitt resulterte i seponering av retifanlimab

hos 0,2 % av pasientene. Bivirkningen forsvant hos 33,3 % av pasientene, med en tid til bedring på 6 dager.

Hos pasienter med SCAC som fikk retifanlimab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel, forekom hypofysitt hos 2 pasienter (1,3 %, begge med grad 2). Median tid til inntreden av hypofysitt var 192 dager (variasjon: 90-294 dager). Ingen av hendelsene resulterte i seponering av retifanlimab. Bivirkningen forsvant hos 1 av de 2 pasientene, med en tid til bedring på 8 dager.

Binyreinsuffisiens forekom hos 0,9 % av pasientene som fikk retifanlimab som monoterapi, inkludert 0,4 % av pasientene som hadde grad 2 og 0,4 % av pasientene som hadde grad 3. Median tid til inntreden av binyreinsuffisiens var 220,5 dager (variasjon: 146-275 dager). Ingen av disse hendelsene resulterte i seponering av retifanlimab. Bivirkningen forsvant hos 25 % av pasientene, med en tid til bedring på 12 dager.

Hos pasienter med SCAC som fikk retifanlimab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel, forekom binyreinsuffisiens hos 5,8 % av pasientene, inkludert 1,9 % av pasientene med grad 2 og 1,9 % av pasientene med grad 3. Median tid til inntreden av binyreinsuffisiens var 197 dager (variasjon: 63-302 dager). Én hendelse resulterte i seponering av retifanlimab. Bivirkningen forsvant hos 44,4 % av pasientene, med en tid til bedring på 13,5 dager.

Diabetes mellitus type 1 manifestert ved diabetisk ketoacidose (grad 3) forekom hos 0,2 % av pasientene som fikk retifanlimab som monoterapi. Tid til inntreden av diabetisk ketoacidose var 284 dager. Hendelsen resulterte ikke i seponering av retifanlimab og forsvant med en tid til bedring på 6 dager.

#### *Immunrelatert hepatitt*

Immunrelatert hepatitt forekom hos 3,5 % av pasientene som fikk retifanlimab som monoterapi, inkludert 0,9 % av pasientene som hadde grad 2, 2,4 % av pasientene som hadde grad 3 og 0,2 % av pasientene som hadde grad 4. Median tid til inntreden av hepatitt var 70,5 dager (variasjon: 8-580 dager). Hepatitt resulterte i seponering av retifanlimab hos 1,5 % av pasientene. Av pasientene med hepatitt fikk 81,3 % systemiske kortikosteroider, og 6,3 % av pasientene fikk en annen type immunsuppressiva (mykofenolatmofetil). Bivirkningen forsvant hos 56,3 % av pasientene, med en median tid til bedring på 22 dager (variasjon: 6-104 dager).

Hos pasienter med SCAC som fikk retifanlimab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel, forekom immunrelatert hepatitt hos 2 pasienter (1,3 %, begge med grad 3). Median tid til inntreden av hepatitt var 195,5 dager (variasjon: 140-251 dager). Hepatitt resulterte i seponering av retifanlimab hos 1 pasient. Begge pasientene med hepatitt fikk systemiske kortikosteroider og annen immunsuppressiv (mykofenolatmofetil). Bivirkningen forsvant hos begge pasientene, med en median tid til bedring på 58,5 dager (variasjon: 57-60 dager).

#### *Immunrelaterte hudreaksjoner*

Immunrelaterte hudreaksjoner forekom hos 9,5 % av pasientene som fikk retifanlimab som monoterapi, inkludert 8 % av pasientene som hadde grad 2, 1,1 % av pasientene som hadde grad 3 og 0,2 % av pasientene som hadde grad 4. Median tid til inntreden av hudreaksjoner var 86 dager (variasjon: 2-589 dager). Hudreaksjoner resulterte i seponering av retifanlimab hos 0,7 % av pasientene. Av pasientene med hudreaksjoner fikk 32,6 % av pasientene systemiske kortikosteroider. Bivirkningen forsvant hos 72,1 % av pasientene, med en median tid til bedring på 37 dager (variasjon: 3-470 dager).

Hos pasienter med SCAC som fikk retifanlimab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel, forekom immunrelaterte hudreaksjoner hos 11,7 % av pasientene, inkludert 9,7 % av pasientene med grad 2 og 1,9 % av pasientene med grad 3. Median tid til inntreden av hudreaksjoner var 46,5 dager (variasjon: 2-443 dager). Hudreaksjoner resulterte i seponering av retifanlimab hos 2 pasienter. Av pasientene med hudreaksjoner fikk 33,3 % av pasientene systemiske kortikosteroider. Bivirkningen forsvant hos 72,2 % av pasientene, med en median tid til bedring på 22 dager (variasjon: 5-385 dager).

### Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner forekom hos 6,2 % av pasientene som fikk retifanlimab som monoterapi, inkludert 2,2 % av pasientene som hadde grad 2 og 0,4 % av pasientene som hadde grad 3. Infusjonsrelaterte reaksjoner resulterte i seponering av retifanlimab hos 0,4 % av pasientene.

Hos pasienter med SCAC som fikk retifanlimab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel, forekom infusjonsrelaterte reaksjoner hos 9,7 % av pasientene, inkludert 1,9 % av pasientene med grad 3. Ingen av de infusjonsrelaterte reaksjonene resulterte i seponering av retifanlimab.

### Laboratorieavvik

Hos pasienter med SCAC som fikk retifanlimab i kombinasjon med kjemoterapi, var pasientandelen som opplevde en endring fra baseline til et laboratorieavvik på grad 3 eller 4 som forekom hos > 3 % av pasientene, 42,8 % for redusert lymfocytantall, 52 % for redusert nøytrofiltall, 4,5 % for lipase, 3,9 % for alaninaminotransferase og 3,9 % for aspartataminotransferase.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Ved eventuell overdosering skal pasienten overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling igangsettes.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, PD-1/PD-L1 (programmert celledødprotein 1/celledødligand 1) hemmere, ATC-kode: L01FF10

#### Virkningsmekanisme

Retifanlimab er et immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dennes interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2. Bindingen av PD-1 til ligandene PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt på antigenrepresenterende celler og som kan være uttrykt på tumorceller og/eller andre celler i tumorens mikromiljø, medfører hemming av T-cellefunksjoner, slik som proliferasjon, cytokin-sekresjon og cytotoxisk aktivitet. Retifanlimab binder seg til PD-1-reseptoren, blokkerer bindingen med ligandene PD-L1 og PD-L2 og potenserer T-celleaktivitet.

#### Farmakodynamiske effekter

##### Immunogenisitet

Antistoffer mot legemidlet (ADA) ble sjeldent påvist. Det ble ikke observert evidens for at ADA har innvirkning på farmakokinetikk, effekt eller sikkerhet.

##### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Plateepitelkarsinom i analkanalen (SCAC)

Sikkerhet og effekt av retifanlimab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel ble undersøkt i PODIUM-303/InterAACT-2-studien, en randomisert, multisenter, dobbeltblindet fase III-studie som inkluderte pasienter med metastatisk eller inoperabelt lokalt residiverende SCAC som ikke tidligere var behandlet med kjemoterapi. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krever immunsuppresjon, alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon, klinisk signifikant

hjertesykdom, tidligere organtransplantasjon, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsscore (PS)  $\geq 2$  eller tegn på interstitiell lungesykdom eller aktiv ikke-smittsom pneumonitt, ble ansett som ikke kvalifisert for studien. Pasienter som tidligere ikke hadde fått annen systemisk behandling enn et radiosensibiliserende middel eller neoadjuvant eller adjuvant behandling avsluttet  $> 6$  måneder før inklusjon i studien, var kvalifiserte, i likhet med pasienter som var hiv-positive hvis de hadde ikke-påvisbar virusmengde, CD4+ celletall  $\geq 200$  celler/mikroliter og mottok antiretroviral behandling. Studien inkluderte ikke pasienter som tidligere hadde fått behandling med PD-(L)1-rettet behandling.

Randomisering ble stratifisert etter PD-L1-uttrykk ( $< 1\%$  versus  $\geq 1\%$ ), region og omfanget av sykdommen (lokalt residiverende versus metastatisk). Pasientene ble randomisert (1:1) til å motta enten:

- Retifanlimab 500 mg intravenøst hver 4. uke på dag 1, karboplatin AUC 5 mg/ml på dag 1 og paklitaksel 80 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 8 og 15 i 6 sykluser etterfulgt av retifanlimab 500 mg intravenøst hver 4. uke.
- Placebo intravenøst hver 4. uke på dag 1, karboplatin AUC 5 mg/ml på dag 1 og paklitaksel 80 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 8 og 15 i 6 sykluser etterfulgt av placebo 500 mg intravenøst hver 4. uke.

Behandling med retifanlimab fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, dødsfall eller tilbaketrekking av samtykke, i opptil 12 måneder. Tumorrespons ble vurdert hver 8. uke gjennom hele behandlingsperioden. Pasienter som fikk placebo i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel, og som opplevde dokumentert sykdomsprogresjon (bekreftet av blindet uavhengig sentral gransking (BICR)), ble tilbudt retifanlimab 500 mg som monoterapi i en overkryssende behandlingsperiode.

Av de 308 pasientene som deltok var median alder 62 år (variasjon: 29–86 år) med 31 (10,1 %) i alderen 75 år eller eldre, 27,9 % av pasientene var menn, 87,3 % av pasientene var kaukasiere og ECOG-funksjonsstatusen var 0 (54,5 %) eller 1 (45,1 %). 71 prosent av pasientene ble rapportert å ha fått tidligere strålebehandling, og 34,7 % hadde gjennomgått tidligere kirurgi. Fire prosent av pasientene var hiv-positive. 83 prosent av pasientene hadde metastatisk sykdom ved baseline. PD-L1-uttrykk på  $\geq 1\%$  var til stede i 91 % av tumorene.

Det primære effektendepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) som vurdert av en BICR i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1, og det viktigste sekundære endepunktet var total overlevelse (OS). Andre sekundære effektendepunkter omfattet objektiv responsrate (ORR) og varighet av respons (DOR).

Effektresultater er oppsummert i tabell 3, figur 1 og figur 2.

**Tabell 3: Effekresultater i PODIUM-303/InterAACT-2 hos pasienter med metastatisk eller inoperabelt lokalt tilbakevendende SCAC**

| Endepunkt                                 | ZYNYZ i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel<br>(N = 154) | Placebo i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel<br>(N = 154) |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Progresjonsfri overlevelse <sup>a,b</sup> |                                                                 |                                                                   |
| Hendelser, n (%)                          | 92 (59,7)                                                       | 110 (71,4)                                                        |
| Median i måneder (95 % KI)                | 9,3 (7,5, 11,3)                                                 | 7,4 (7,1, 7,7)                                                    |
| Risikoforhold (95 % KI)                   | 0,63 (0,47, 0,84)                                               |                                                                   |
| p-verdi <sup>c</sup>                      | 0,0013                                                          |                                                                   |
| Total overlevelse <sup>d</sup>            |                                                                 |                                                                   |
| Dødsfall, n (%)                           | 78 (50,6)                                                       | 94 (61,0)                                                         |
| Median i måneder (95 % KI)                | 32,8 (25,7, 44,5)                                               | 22,2 (15,7, 27,2)                                                 |
| Risikoforhold (95 % KI)                   | 0,75 (0,55, 1,01)                                               |                                                                   |
| Objektiv responsrate <sup>a</sup>         |                                                                 |                                                                   |
| Objektiv responsrate (95 % KI)            | 55,8 % (47,6, 63,8)                                             | 44,2 % (36,2, 52,4)                                               |

KI = konfidensintervall.

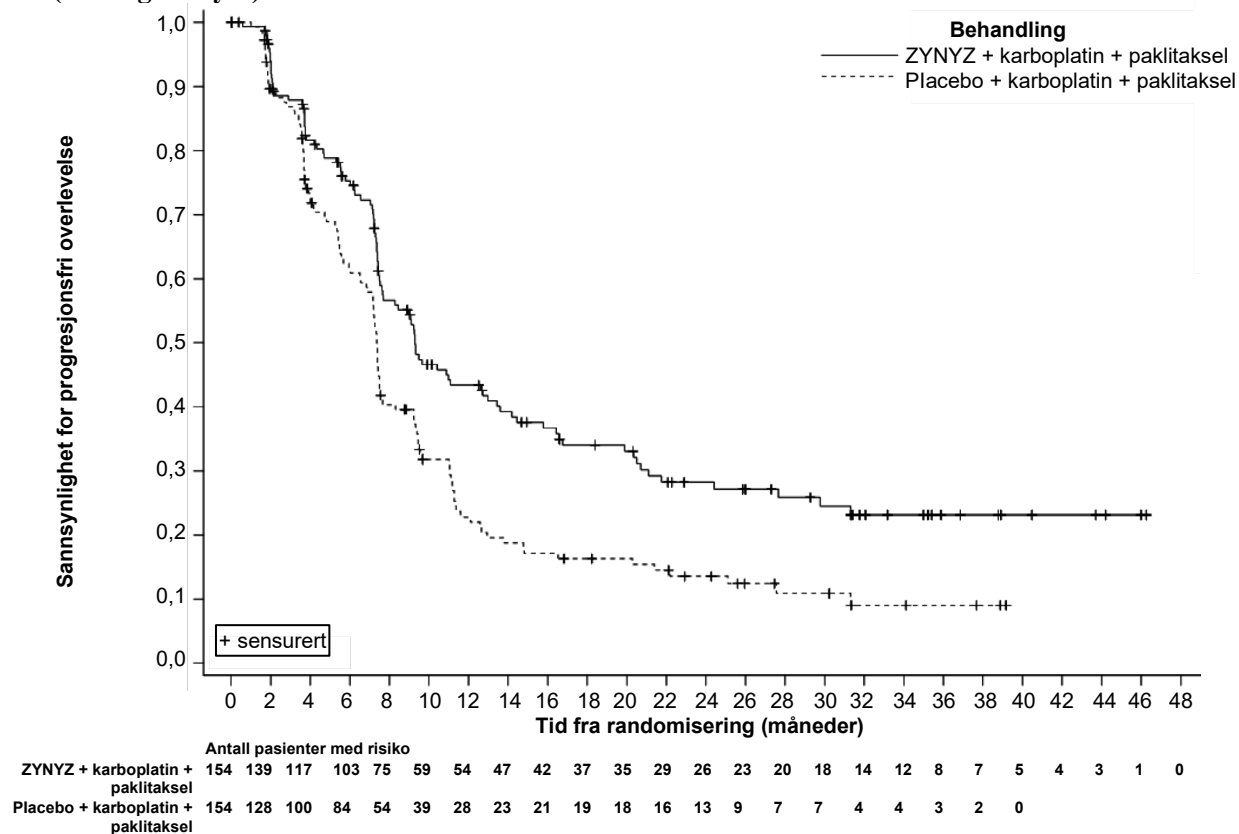
<sup>a</sup> Basert på primær analyse.

<sup>b</sup> Median varighet av oppfølging for PFS: ZYNYZ i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel = 7,6 måneder (variasjon: 0-33,9 måneder); placebo i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel = 7,1 måneder (variasjon: 0-27,4 måneder).

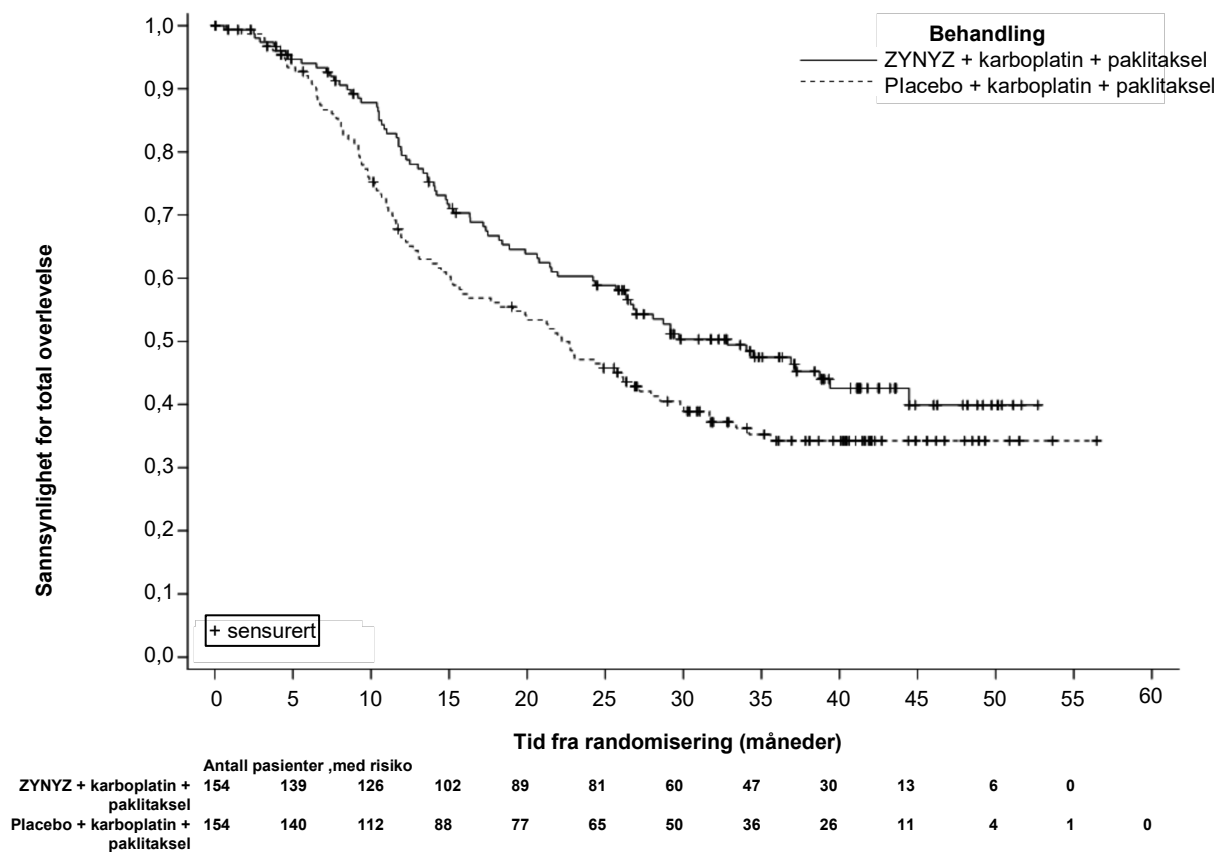
<sup>c</sup> Tosidig p-verdi basert på stratifisert log-ranktest.

<sup>d</sup> Basert på endelig analyse; total overlevelse nådde ikke forhåndsspesifisert terskelverdi for statistisk signifikans.

**Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse i POD1UM-303/InterAACT-2 (endelig analyse)**



**Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse i POD1UM-303/InterAACT-2 (endelig analyse)**



### Merkelcellekarsinom (MCC)

Sikkerhet og effekt av retifanlimab ble undersøkt i POD1UM-201-studien, en åpen, enkeltarmet multisenterstudie som inkluderte pasienter med metastatisk eller tilbakevendende lokalt avansert merkelcellekarsinom og som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling for avansert sykdom. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom eller en medisinsk tilstand som krever immunsuppresjon, alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon, klinisk signifikant hjertesykdom, tidligere organtransplantasjon eller ECOG PS  $\geq 2$  ble ansett som ikke kvalifisert for studien. Pasienter som var hiv-positive, hadde upåviselig virusmengde, CD4+ celletall  $\geq 300$  celler/mikroliter og som fikk antiretroviral behandling, var kvalifisert.

Pasientene fikk retifanlimab 500 mg hver 4. uke i opptil 2 år inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Evaluering av effekt ble foretatt hver 8. uke det første året og deretter hver 12. uke. Det primære effektendepunktet med bekreftet objektiv responsrate samt responsvarighet ble evaluert av en uavhengig sentral granskningskomité i henhold til RECIST v1.1. Alle pågående responser ble fulgt opp i minst 12 måneder.

Totalt 101 pasienter ble inkludert i effektanalysen. Median alder på pasientene som ble inkludert var 71,1 år (variasjon: 38-90 år), hvorav 39 (39 %) var 75 år eller eldre. 67,3 % av pasientene var menn, og med unntak av én pasient var alle kaukasiere og hadde ECOG funksjonsscore 0 (73,3 %) eller 1 (26,7 %). 37 % av pasientene ble rapportert å ha fått strålebehandling, og 68,3 % hadde tidligere gjennomgått operasjon. 90 % av pasientene hadde metastatisk sykdom. Én pasient var hiv-positiv. De fleste tumorprøvene som ble testet (72,3 %) var positive for merkelcellepolyomavirus (MCPyV).

Effektresultater er oppsummert i tabell 4. Median behandlingsvarighet var 10,3 måneder (variasjon: 1 dag - 24,8 måneder).

**Tabell 4: Effektresultater i POD1UM-201-studien hos pasienter med metastatisk eller tilbakevendende lokalt avansert MCC**

| Endepunkt                      | ZYNYZ<br>(N = 101)  |
|--------------------------------|---------------------|
| <b>Objektiv responsrate</b>    |                     |
| Objektiv responsrate (95 % KI) | 53,5 % (43,3, 63,5) |
| Fullstendig respons            | 16,8 %              |
| Delvis respons                 | 36,6 %              |
| <b>Varighet av respons</b>     |                     |
| Median i måneder (95 % KI)     | 25,3 (14,2, NE)     |
| Minimum, maksimum (måneder)    | 1,1, 38,7+          |

KI = konfidensintervall; NE = ikke estimerbar; + betegner pågående respons.

Median varighet av oppfølging: 17,6 måneder (variasjon: 1,1-38,7 måneder).

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

Klinisk aktivitet ble observert uavhengig av PD-L1 eller MCPyV-status. Tabell 5 oppsummerer de objektive responsratene ved PD-L1-uttrykk på tumor og MCPyV-status for kjemoterapi-naive MCC-pasienter med sentrale biomarkørresultater i POD1UM-201-studien.

**Tabell 5: Objektive responsrater ved PD-L1-uttrykk på tumor og MCPyV-status**

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

MCPyV = Merkelcelle-polyomavirus.

<sup>a</sup>PD-L1-uttrykk ble bestemt ved IHC (immunhistokjemi) ved hjelp av CPS (kombinert positiv skår).

### Eldre

#### Plateepitelkarsinom i analkanalen (SCAC)

Av de 154 pasientene behandlet med retifanlimab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel i effektepopulasjonen i POD1UM-303/InterAACT-2, var 37,7 % (58/154) 65 år eller eldre, og 9,1 % (14/154) var 75 år eller eldre. Ingen generelle forskjeller i effekt ble observert mellom eldre og yngre pasienter behandlet med retifanlimab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel.

#### Merkelcellekarsinom (MCC)

Av de 101 pasientene behandlet med retifanlimab i effektepopulasjonen i POD1UM-201 var 76,2 % (77/101) 65 år eller eldre, og 38,6 % (39/101) var 75 år eller eldre. Objektive responsrater i disse aldersgruppene var henholdsvis 55,8 % (95 % KI: 44,1; 67,2) og 48,7 % (95 % KI: 32,4; 65,2).

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ZYNYZ i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved MCC og SCAC (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Farmakokinetikken til retifanlimab ble karakterisert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse med konsentrasjonsmålinger fra 788 pasienter med ulike former for kreft, som fikk retifanlimabdoser på 1 mg, 3 mg og 10 mg/kg hver andre uke, 375 mg hver tredje uke eller 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg og 750 mg hver fjerde uke. AUC var doseproporsjonal i de undersøkte doseringene. Geometrisk gjennomsnitt (CV %) av henholdsvis  $C_{maks}$  og AUC ved steady-state for den anbefalte dosen på 500 mg hver fjerde uke var 197 mg/l (25,4 %) og 2270 dag\*mg/l (35,1 %).

### Distribusjon

Geometrisk gjennomsnittsverdi (CV %) for distribusjonsvolumet ved steady-state er 6 liter (19,8 %).

### Biotransformasjon

Den metabolske reaksjonsveien til retifanlimab er ikke karakterisert. Det forventes at retifanlimab vil bli katabolisert gjennom proteindegradering.

### Eliminasjon

Geometrisk gjennomsnittlig (CV %) clearance av retifanlimab etter første dose var 0,301 liter/dag (38,3 %) og gikk ned over tid med 22,9 %, noe som resulterte i en steady-state clearance på 0,232 liter/dag (35,7 %). For den anbefalte dosen på 500 mg hver 4. uke er halveringstiden på 15,6 dager (31,5 %) og 19,8 dager (29,9 %) etter henholdsvis første dose og ved steady-state.

### Spesielle populasjoner

Følgende faktorer forventes ikke å ha klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til retifanlimab: alder (variasjon: 18-94 år), vekt (33-133 kg), kjønn, etnisitet eller tumorbyrde.

### Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på clearance av retifanlimab ble undersøkt i farmakokinetiske populasjonsanalyser hos pasienter med lett ( $n = 354$ ) eller moderat ( $n = 151$ ) nedsatt nyrefunksjon ( $\text{eGFR } 89\text{--}30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ;  $n = 505$ ), sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon ( $\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ;  $n = 263$ ). Det ble ikke funnet klinisk relevante forskjeller i clearance av retifanlimab. Det foreligger begrensede data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $n = 4$ , laveste  $\text{eGFR } 26,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Retifanlimab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom.

### Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på clearance av retifanlimab ble undersøkt i farmakokinetiske populasjonsanalyser hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon ( $n = 93$ ; TB  $> \text{ULN}$  til  $1,5 \text{ ULN}$  eller ASAT  $> \text{ULN}$ ), sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon ( $n = 692$ ; TB og ASAT  $\leq \text{ULN}$ ). Det ble ikke funnet klinisk relevante forskjeller i clearance av retifanlimab. Det foreligger begrensede data fra pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon ( $n = 1$ ; TB mellom  $1,5$  og  $3,0$  ganger ULN og enhver ASAT-verdi). Retifanlimab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (TB mellom  $3,0$  og  $10$  ganger ULN og enhver ASAT-verdi).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Ingen funn av toksikologisk signifikans ble observert hos aper i studier med opptil 13 ukers varighet ved eksponeringer som var tilstrekkelig høye sammenlignet med den kliniske eksponeringen ved den anbefalte dosen på  $500 \text{ mg}$  retifanlimab hver 4. uke.

Ingen studier er utført for å fastslå det karsinogene eller gentoksiske potensialet til retifanlimab. Det er ikke utført dyrestudier på reproduksjons- og utviklingstoksisitet ved bruk av retifanlimab. En sentral funksjon ved PD-1/PD-L1-reaksjonsveien er å bevare graviditet gjennom å opprettholde morens immuntoleranse overfor fosteret. I murine dyremodeller er det vist at blokkering av PD-L1-signalveien forstyrrer toleransen overfor fosteret og gir økt fosterdød. Potensielle risikoer ved administrasjon av retifanlimab under graviditet inkluderer derfor økt hyppighet av spontanabort eller dødfødsel. Som litteraturen også rapporterer om, var det ingen misdannelser knyttet til blokkering av PD-1/PD-L1-signalveien hos disse dyrenes avkom. Det er imidlertid rapportert om immunmedierte lidelser i PD-1- og PD-L1-«knockout»-mus. Basert på virkningsmekanismen kan føtal eksponering for retifanlimab gi økt risiko for utvikling av immunmedierte lidelser eller føre til endringer i den normale immunresponsen.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpestoffer**

Natriumacetattrihydrat (til pH-justering) (E262)

Iseddik (E260)

Sukrose

Polysorbat 80 (E433)

Vann til injeksjonsvæske

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler og/eller fortynningsmidler enn de som er angitt i pkt. 6.6 da det ikke er gjort studier på uforlikelighet. Andre legemidler skal ikke administreres samtidig gjennom den samme infusjonsslangen.

### **6.3 Holdbarhet**

Uåpnet hetteglass

2 år

#### Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er påvist i 24 timer ved 2 °C og i 8 timer ved romtemperatur (20 °C til 25 °C).

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom legemidlet ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser for bruk brukerens ansvar og overskrider normalt ikke 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning ble utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Type I hetteglass av glass, lukket med en propp av klorobutylgummi med FluroTec-belegg, aluminiumsforsegling og flip-off-hette i plast. Hetteglasset inneholder 20 ml konsentrat.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

#### Tilberedning og administrasjon

- Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Retifanimab er en klar til lett opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning som er uten synlige partikler. Kast hetteglasset hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller det observeres synlige partikler.
- Hetteglasset skal ikke ristes.
- Trekk opp 20 ml (500 mg) retifanimab-konsentrat fra hetteglasset og overfør det til en intravenøs infusjonspose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til injeksjon, og tilbered en fortynnet oppløsning med en endelig konsentrasjon på 1,4 mg/ml til 10 mg/ml. Benytt infusjonsposer av polyvinylklorid (PVC) og di-2-etylheksyltalat (DEHP), polyolefinkopolymer, polyolefin med polyamid eller etylenvinylacetat.
- Vend forsiktig for å blande den fortynnete oppløsningen. Infusjonsposen skal ikke ristes.
- Av mikrobiologiske hensyn bør den fortynnete oppløsningen brukes umiddelbart etter tilberedning. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk påvist som følger:
  - 8 timer ved romtemperatur (20 °C til 25 °C) (inkludert infusjonstid).ELLER
  - 24 timer i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Ved oppbevaring i kjøleskap må den fortynnete oppløsningen oppnå romtemperatur før den administreres. Den fortynnete oppløsningen skal administreres innen fire timer (inkludert infusjonstid) etter at den er tatt ut av kjøleskap. Skal ikke fryses.
- Kast den fortynnete oppløsningen hvis den er misfarget eller inneholder fremmede partikler, med unntak av spormengder av gjennomskinnelige til hvite partikler.
- Retifanimab-oppløsningen skal administreres gjennom en intravenøs infusjonsslange over 30 minutter ved bruk av et sterilt, ikke-pyrogen lavproteinbindende polyetersulfon-, polyvinylidenfluorid- eller celluloseacetat-filter på 0,2 til 5 mikrometer eller 15 mikrometer mesh in-line- eller add-on-filter.

- Andre legemidler skal ikke administreres samtidig gjennom den samme infusjonsslangen.

#### Destruksjon

- Retifanlimab er kun til engangsbruk. Kast alle ubrukte rester som er igjen i hetteglasset.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/24/1800/001

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. april 2024

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG  
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

MacroGenics  
9704 Medical Center Drive  
Rockville, MD 20850  
USA

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

### **• Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av ZYNYZ i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen avtale innhold og format for opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og andre aspekter ved programmet, med nasjonal kompetent myndighet.

Formålet med opplæringsprogrammet er å minimere risikoen for immunrelaterte bivirkninger og optimalisere forholdet mellom nytte og risiko for ZYNYZ. Målet med dette hjelpemidlet er å sørge for at pasienten til enhver tid har informasjon knyttet til behandlingen med ZYNYZ, inkludert viktige risikoer for immunrelaterte bivirkninger, og at relevant helsepersonell ved behov får tilgang til den samme informasjonen. Pasientkortet inneholder informasjon om tegn og symptomer på immunrelaterte bivirkninger, og hva som er den beste fremgangsmåten for pasienten og relevant helsepersonell.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at det i hvert medlemsland hvor ZYNYZ markedsføres, sikres at alt helsepersonell som er forventet å forskrive ZYNYZ, har tilgang til / får utlevert følgende opplæringsmateriale:

- Pakningsvedlegg
- Pasientkort

**Pasientkortet** skal inneholde følgende hovedelementer:

- En advarsel til helsepersonell som til enhver tid behandler pasienten, inkludert i akutte situasjoner, om at pasienten bruker ZYNYZ
- Informasjon om at behandling med ZYNYZ kan øke risikoen for immunrelaterte bivirkninger
- Tegn og symptomer vedrørende sikkerhet samt informasjon om når pasienten bør kontakte lege
- Kontaktinformasjon til den som forskriver ZYNYZ

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ZYNYZ 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
retifanlimab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Et hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 500 mg retifanlimab (25 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: E262, E260, sukrose, E433, vann til injeksjonsvæske  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
500 mg / 20 ml  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til intravenøs bruk etter fortynning.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar hetteglasset i ytteresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/24/1800/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASSETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

ZYNYZ 500 mg sterilt konsentrat  
retifanlimab  
Til intravenøs bruk etter fortynning

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

500 mg / 20 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### ZYNYZ 500 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning retifanlimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

#### Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen vil gi deg et pasientkort. Sørg for at du alltid har med deg dette kortet så lenge du får behandling med ZYNYZ.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ZYNYZ er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får ZYNYZ
3. Hvordan ZYNYZ gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ZYNYZ
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva ZYNYZ er og hva det brukes mot

ZYNYZ inneholder virkestoffet retifanlimab, et monoklonalt antistoff (et protein som gjenkjenner og fester seg til en spesifikk målsubstans i kroppen). ZYNYZ hjelper immunsystemet med å bekjempe kreftsykdommen.

ZYNYZ brukes hos voksne til behandling av:

- **Plateepitelkarsinom i analkanalen**, som er den vanligste typen **analkreft**. Dette legemidlet gis når kreftsykdommen har spredd seg eller kommet tilbake etter innledende behandling og ikke kan behandles med operasjon. ZYNYZ gis i kombinasjon med kjemoterapi når det brukes til å behandle denne krefttypen. Det er viktig at du også leser pakningsvedlegget for den spesifikke kjemoterapien du får. Spør legen din hvis du har spørsmål om disse legemidlene.
- **Merkelcellekarsinom**, som er en sjelden type **hudkreft**. Dette legemidlet gis når kreftsykdommen har spredd seg eller kommet tilbake og ikke kan behandles med operasjon eller stråling.

#### 2. Hva du må vite før du får ZYNYZ

##### Du må ikke få ZYNYZ

- dersom du er allergisk overfor retifanlimab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

##### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får ZYNYZ

- hvis du har en autoimmun sykdom (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler)
- hvis du har hatt en organtransplantasjon eller har fått transplantert benmarg ved bruk av stamceller fra donor

- hvis du har lunge- eller pusteproblemer
- hvis du har lever- eller nyreproblemer
- hvis du har diabetes

ZYNYZ virker på immunsystemet ditt. Det kan føre til betennelse i deler av kroppen din. Risikoen for disse bivirkningene kan være høyere dersom du allerede har en autoimmun sykdom (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler). Du kan også oppleve hyppig oppblussing av den autoimmune sykdommen din, som i de fleste tilfeller er av mild karakter.

**Snakk med lege umiddelbart** hvis du får noen av følgende symptomer under behandlingen eller hvis de blir verre:

- **betennelse i lungene** (pneumonitt) med symptomer som pustevansker, smerter i brystet eller ny eller forverret hoste.
- **betennelse i tarmen** (kolitt) med symptomer som hyppig diaré, ofte med blod og/eller slim, hyppigere avføring enn normalt, blodig, svart eller tjæreaktig avføring eller alvorlig smerte eller ømhet i magen.
- **betennelse i leveren** med symptomer som vedvarende kvalme eller oppkast, tap av appetitt, smerter på høyre side av magen, gulfarging av øyne og/eller hud, døsighet, mørk urin eller blødning/blåmerker som oppstår lettere enn vanlig.
- **problemer med hormonnkjertler** (inkludert hypofysen, skjoldbruskkjertelen og binyrene) som kan påvirke hvordan disse kjertlene fungerer, og med symptomer som raske hjerteslag, svimmelhet, besvimelse, ekstrem trøtthet, vedvarende eller uvanlig hodepine, vektforandring, hårtap, kuldefølelse eller forstoppelse.
- **type 1 diabetes eller diabetisk ketoacidose.** Symptomer på diabetes inkluderer å føle seg mer sulten eller tørst enn vanlig, hyppig vannlating, vekttap eller å føle seg trøtt eller syk. Symptomer på diabetisk ketoacidose inkluderer problemer med å tenke klart, søvnighet, magesmerter, rask og dyp pust, pust som lukter søtt eller fruktig, søt eller metallisk smak i munnen eller en unormal lukt på urin eller svette.
- **betennelse i nyrene** med symptomer som redusert urinmengde, skummende urin, blodig urin eller spor av blod i urinen som kan endre fargen på urinen, hovne ankler eller tap av appetitt.
- **hudproblemer** som kan føre til en alvorlig hudreaksjon kalt toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnson syndrom, med symptomer som utslett, kløe, blemmer eller sår i munn, nese, svelg eller kjønnsorganer.
- **betennelse i andre deler av kroppen** som f.eks. øyne (forandret syn), ledd, muskler, nerver, bukspyttkjertel (symptomer inkluderer magesmerter, kvalme og oppkast) eller hjertemuskelen.
- **infusjonsrelaterte reaksjoner** som frysninger, risting, stivhet, feber, kløe, utslett, rødme eller hevelse i ansiktet, kortpustethet eller hvesende pust eller en følelse av å være svimmel eller ør.

Hvis du opplever noen av ovennevnte symptomene under behandlingen, må du ikke forsøke å behandle symptomene med andre legemidler uten å snakke med lege først. Legen vil kanskje:

- gi deg andre legemidler for å forhindre komplikasjoner og redusere symptomene dine
- overvåke deg
- utsette den neste dosen din med ZYNYZ
- stanse behandlingen eller
- redusere infusjonshastigheten eller stanse infusjonen avhengig av hvor alvorlig reaksjonen er, hvis du får en infusjonsrelatert reaksjon når du behandles med ZYNYZ

Merk at ovennevnte symptomer **noen ganger er forsinket** og kan oppstå flere uker eller måneder etter at du fikk den siste dosen.

### **Komplikasjoner ved transplantatavstøtning av solide organer, inkludert**

transplantat-mot-vert-sykdom, hos pasienter som har fått benmargstransplantasjon (stamceller) med stamceller fra donor, kan medføre død. Slike komplikasjoner kan oppstå hvis du gjennomgår en transplantasjon enten før eller etter behandling med ZYNYZ. Legen din vil overvåke deg med tanke på slike komplikasjoner.

### **Barn og ungdom**

ZYNYZ skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år, da det ikke har blitt studert i denne pasientgruppen.

### **Andre legemidler og ZYNYZ**

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder spesielt legemidler som svekker immunsystemet, f.eks. kortikosteroider (for eksempel prednison), som kan forstyrre effekten av ZYNYZ. Når du har fått behandling med ZYNYZ, kan det være at legen vil forskrive kortikosteroider for å redusere eventuelle bivirkninger som kan oppstå under behandlingen.

### **Prevensjon**

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst fire måneder etter den siste ZYNYZ-dosen.

### **Graviditet**

**Du må ikke få ZYNYZ hvis du er gravid**, med mindre legen din anbefaler det. ZYNYZ kan forårsake skade på det ufødte barnet eller fosterdød. Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Amming**

Det er ikke kjent om ZYNYZ går over i morsmelk. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Be legen om råd dersom du er usikker.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

ZYNYZ kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom du føler deg trøtt, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner før du føler deg bedre.

### **ZYNYZ inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt». Før du får ZYNYZ, blir det imidlertid blandet med en oppløsning som kan inneholde natrium. Snakk med legen din hvis du går på en saltfattig diett.

## **3. Hvordan ZYNYZ gis**

Du vil få ZYNYZ på et sykehus eller en klinikk under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av kreft.

Den anbefalte dosen av ZYNYZ er 500 mg hver fjerde uke.

For behandling av plateepitelkarsinom i analkanalene gis ZYNYZ i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel.

Legen vil gi deg ZYNYZ som et drypp i en vene (intravenøs infusjon) over en tidsperiode på omtrent 30 minutter.

Legen vil avgjøre hvor mange behandlinger du trenger.

### **Dersom du går glipp av en behandling med ZYNYZ**

Det er veldig viktig at du ikke går glipp av en dose av dette legemidlet. Kontakt legen eller sykehuset for å bestille ny time så fort som mulig.

### **Dersom du avbryter behandling med ZYNYZ**

Hvis du avbryter behandlingen, kan effekten av legemidlet stoppe. Ikke avbryt behandlingen med ZYNYZ uten at du har avtalt det med legen.

## Pasientkort

Du vil finne viktig informasjon fra dette pakningsvedlegget i pasientkortet du har fått av legen. Det er viktig at du tar vare på pasientkortet og viser det til din partner eller dine omsorgspersoner.

Spør lege eller sykepleier dersom du har flere spørsmål om behandlingen.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

ZYNYZ kan ha alvorlige bivirkninger, som noen ganger kan være livstruende og medføre død. Disse bivirkningene kan oppstå når som helst under behandlingen, og til og med etter at behandlingen er avsluttet. Du kan få mer enn én bivirkning om gangen (se avsnitt 2 «Advarsler og forsiktighetsregler» for informasjon om symptomer).

**Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier av pasienter med merkelcellekarsinom behandlet med retifanlimab alene.**

**Snakk med legen din umiddelbart** dersom du får noen av følgende **alvorlige bivirkninger**:

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- lungebetennelse (*pneumonitt*)
- tarmbetennelse (*kolitt*)
- leverbetennelse (*hepatitt*)
- skade på leverceller (*hepatocellulær skade*)
- plutselig nyreskade (*akutt nyreskade*)
- nyresvikt
- infusjonsrelaterte reaksjoner som kan forårsake symptomer som frysninger, risting eller feber, kløe eller utslett, rødme eller hevelse i ansiktet, kortpustethet eller hvesende pust eller en følelse av svimmelhet eller kvalme

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- betennelse i hypofysen på undersiden av hjernen (*hypofysitt*)
- syre i blodet produsert ved diabetes (*diabetisk ketoacidose*)
- nerveskader som fører til nummenhet og svakhet (*polynevropati*)
- blokkert nerve forårsaket av skade på nerverøtter i ryggraden (*radikulopati*)
- nerveskade på strupehodet, som brukes til å puste, svelge og snakke (*stemmebåndslammelse*)
- betennelse i øynene (*uveitt*)
- betennelse i hornhinnen, den gjennomsiktige hinnen fremst i øyet (*keratitt*)
- betennelse i hjerteposen, noe som ofte forårsaker skarp smerte i brystet (*perikarditt*)
- betennelse i hjertemuskelen (*myokarditt*)
- betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*)

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

**Svært vanlige** (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- reduksjon i antall røde blodceller (*anemi*)
- nedsatt appetitt
- diaré
- kvalme
- forstoppelse
- utslett
- kløe i huden (*pruritus*)
- leddsmerter (*artralgi*)

- trøtthet (*fatigue*)
- feber (*pyreksi*)

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- underaktiv skjoldbruskkjertel (*hypothyreose*)
- overaktiv skjoldbruskkjertel (*hyperthyreose*)
- unormal følelse som prikking eller nummenhet i hender eller føtter (*parestesi*)
- økt nivå av leverenzymmer i blodet, inkludert alaninaminotransferase, aspartataminotransferase
- økt nivå av bilirubin i blodet
- økt nivå av kreatinin i blodet
- økt nivå av tyreoidestimulerende hormon i blodet
- økt nivå av amylase, et enzym som bryter ned stivelse
- økt nivå av lipase, et enzym som bryter ned fett

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- redusert utskillelse av hormoner produsert i binyrene (*binyreinsuffisiens*)
- betennelse i skjoldbruskkjertelen (*tyreoiditt*)
- betennelse i gallegangene (*kolangitt*)
- økt nivå av bilirubin i blodet, noe som medfører gulfarging av øyne og hud (*hyperbilirubinemi*)
- leddbetennelse (*artritt*)
- muskelbetennelse (*myositt*)
- betennelse i vevet mellom muskel og hud, som kan medføre hevelse i huden (*eosinofil fasciitt*)
- betennelse i musklene, som forårsaker smerte eller stivhet (*revmatisk polymyalgi*)
- redusert nivå av tyreoidestimulerende hormon i blodet

**Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier av pasienter med plateepitelkarsinom i analkanalene behandlet med retifanlimab i kombinasjon med kjemoterapi.**

**Snakk med legen din umiddelbart** dersom du får noen av følgende **alvorlige bivirkninger**:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- tarmbetennelse (*kolitt*)
- betennelse i nervene som fører til nummenhet, svakhet, vansker med å bevege seg, prikking eller brennende smerte i hender, armer og ben

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- betennelse i hypofysen på undersiden av hjernen (*hypofysitt*)
- leverbetennelse (*hepatitt*)
- infusjonsrelaterte reaksjoner som kan forårsake symptomer som frysninger, skjelving eller feber, kløe eller utslett, rødme eller hevelse i ansiktet, kortpustethet eller hvesende pust eller en følelse av svimmelhet eller kvalme

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

**Svært vanlige** (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- reduksjon i antall hvite blodceller (*lymfopeni og nøytropeni*)
- underaktiv skjoldbruskkjertel (*hypothyreose*)
- kløe i huden (*pruritus*)
- utslett
- uvanlig tretthet eller svakhet (*asteni*)
- økt nivå av leverenzymet alaninaminotransferase i blodet

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- redusert utskillelse av hormoner produsert i binyrene (*binyreinsuffisiens* og *sekundær binyrebarkinsuffisiens*)
- overaktiv skjoldbruskkjertel (*hypertyreose*)
- økt nivå av blodsukker (*hyperglykemi*)
- redusert nivå av natrium i blodet (*hyponatremi*)
- betennelse i tannkjøttet (*stomatitt*)
- leddbetennelse (*artritt*)
- økt nivå av leverenzymer i blodet, inkludert aspartataminotransferase
- økt nivå av lipase, et enzym som bryter ned fett
- økt nivå av kreatinin i blodet
- økt nivå av amylase, et enzym som bryter ned stivelse

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- betennelse i skjoldbruskkjertelen (*tyreoiditt*)
- betennelse i gallegangene (*kolangitt*)

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer ZYNYZ

Du vil få administrert ZYNYZ på et sykehus eller en klinikk, og helsepersonell vil ha ansvaret for å oppbevare legemidlet.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter at infusjonen er tilberedt, kan den oppbevares i opptil 24 timer ved 2 °C til 8 °C, eller i opptil 8 timer ved 20 °C til 25 °C (fra tidspunktet for tilberedning til slutten av infusjonen).

Ubrukt legemiddel skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av ZYNYZ

- Virkestoff er retifanlimab.  
Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 25 mg retifanlimab.  
Ett hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 500 mg retifanlimab.
- Andre innholdsstoffer er natriumacetattrihydrt (E262), iseddik (E260), sukrose, polysorbat 80 (E433), vann til injeksjonsvæske. Se avsnitt 2 «ZYNYZ inneholder natrium».

### Hvordan ZYNYZ ser ut og innholdet i pakningen

ZYNYZ konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat) er en klar til lett opaliserende, fargeløs til svakt gul væske.

ZYNYZ er tilgjengelig i en eske som inneholder 1 hetteglass av glass med 20 ml konsentrat.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nederland

### Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

### Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

### Tilberedning og administrasjon

- Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Retifanlimab er en klar til lett opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning som er uten synlige partikler. Kast hetteglasset hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller det observeres synlige partikler.
- Hetteglasset skal ikke ristes.
- Trekk opp 20 ml (500 mg) retifanlimab-konsentrat fra hetteglasset og overfør det til en intravenøs infusjonspose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning til injeksjon og tilbered en fortynnet oppløsning med en endelig konsentrasjon på 1,4 mg/ml til 10 mg/ml. Benytt infusjonsposer av polyvinylklorid (PVC) og di-2-etylheksylftalat (DEHP), polyolefinkopolymer, polyolefin med polyamid eller etylenvinylacetat.
- Vend forsiktig for å blande den fortynnete oppløsningen. Infusjonsposen skal ikke ristes.
- Av mikrobiologiske hensyn bør den fortynnete oppløsningen brukes umiddelbart etter tilberedning. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er kjemisk og fysisk stabilitet under bruk påvist som følger:
  - 8 timer ved romtemperatur (20 °C til 25 °C) (inkludert infusjonstid).ELLER
  - 24 timer i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Ved oppbevaring i kjøleskap må den fortynnete oppløsningen oppnå romtemperatur før den administreres. Den fortynnete oppløsningen skal administreres innen fire timer (inkludert infusjonstid) etter at den er tatt ut av kjøleskapet. Skal ikke fryses.
- Kast den fortynnete oppløsningen hvis den er misfarget eller inneholder fremmede partikler, med unntak av spormengder av gjennomskinnelige til hvite partikler.

- Retifanlimab-oppløsningen skal administreres gjennom en intravenøs infusjonsslange over 30 minutter ved bruk av et sterilt, ikke-pyrogen lavproteinbindende polyetersulfon-, polyvinylidenfluorid- eller celluloseacetat-filter på 0,2 til 5 mikrometer eller 15 mikrometer mesh in-line- eller add-on-filter.
- Andre legemidler skal ikke administreres samtidig gjennom den samme infusjonsslangen.

#### Destruksjon

- Retifanlimab er kun til engangsbruk. Kast alle ubrukte rester som er igjen i hetteglasset.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **VEDLEGG IV**

### **KONKLUSJONER VEDRØRENDE ANMODNING OM MARKEDSFØRINGSBESKYTTELSE I ETT ÅR FREMLAGT AV DET EUROPEISKE LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

**Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:**

- **markedsføringsbeskyttelse i ett år**

CHMP vurderte data innsendt av innehaveren av markedsføringstillatelsen, tatt i betraktning bestemmelsene i artikkel 14(11) i forordning (EF) nr. 726/2004, og er av den oppfatning at den nye terapeutiske indikasjonen gir en vesentlig klinisk fordel sammenlignet med eksisterende indikasjoner. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).