



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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZYNYZ 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 500 mg Retifanlimab.

Jeder ml Konzentrat enthält 25 mg Retifanlimab.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis leicht schillernde, farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 5,1

und einer Osmolalität zwischen 275 und 355 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Plattenepithelkarzinom des Analkanals (Squamous Cell carcinoma of the Anal Canal, SCAC)

ZYNYZ wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC) angewendet.

Merkelzell-Karzinom (Merkel Cell Carcinoma, MCC)

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC)

Die empfohlene Dosis beträgt alle 4 Wochen 500 mg Retifanlimab, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten, in Kom-

bination mit Carboplatin und Paclitaxel über 6 Zyklen, gefolgt von 500 mg Retifanlimab als Monotherapie alle 4 Wochen in allen nachfolgenden Zyklen. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität bis zu 1 Jahr lang fortgesetzt werden.

Informationen zur Dosierung und Anwendung von Carboplatin und Paclitaxel, einschließlich der empfohlenen Patientenbehandlung, finden Sie in der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics*, SmPC).

Merkelzell-Karzinom (MCC)

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

Dosisanpassungen

Eine Dosissteigerung oder -reduzierung von Retifanlimab ist nicht angezeigt.

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

Siehe Tabelle 1

Patientenkarte

Alle Ärzte, die ZYNYZ verschreiben, sollten mit der Patientenkarte vertraut sein und die Patienten darüber informieren, was zu tun ist, wenn sie ein Symptom einer immunbe-

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen bei ZYNYZ

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



Fortsetzung der Tabelle

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
Endokrinopathien • Nebenniereninsuffizienz • Hypothyreose • Hyperthyreose • Diabetes mellitus Typ 1 • Hyperglykämie • Hypophysitis	Nebenniereninsuffizienz Grad 2	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 zurückgebildet haben oder anderweitig klinisch stabil sind.
	Nebenniereninsuffizienz, Grad 3 oder 4	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 zurückgebildet haben. Endgültig absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden keine Besserung eintritt oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden nicht auf weniger als 10 mg/Tag (oder Äquivalent) verringert werden kann.
	Hypothyreose, Grad 3 oder 4	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 zurückgebildet haben oder anderweitig klinisch stabil sind.
	Hyperthyreose, Grad 3 oder 4	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 zurückgebildet haben oder anderweitig klinisch stabil sind.
	Diabetes mellitus Typ 1, Grad 3 oder 4 (oder Hyperglykämie)	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 zurückgebildet haben oder anderweitig klinisch stabil sind.
	Hypophysitis Grad 2 (asymptomatisch)	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 zurückgebildet haben. Kann nach einer eingestellten Hormonersatztherapie wieder aufgenommen werden.
	Hypophysitis Grad 2 (symptomatisch z. B. Kopfschmerzen, Sehstörungen)	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 zurückgebildet haben. Kann nach Einstellung durch eine Hormonersatztherapie wieder aufgenommen werden, wenn dies angezeigt ist und die Steroide ausgeschlichen wurden.
	Hypophysitis Grad 3 oder 4 (symptomatisch)	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 zurückgebildet haben. Endgültig absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden keine Besserung eintritt oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden nicht auf weniger als 10 mg/Tag (oder Äquivalent) verringert werden kann.
Nephritis mit Nierenfunktionsstörung	Kreatinin im Blut erhöht, Grad 2	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 zurückgebildet haben.
	Kreatinin im Blut erhöht Grad 3 oder 4	Endgültig absetzen. ^b
Nebenwirkungen der Haut	Grad 3 oder Verdacht auf SJS oder Verdacht auf TEN	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 zurückgebildet haben.
	Anhaltend Grad 2 (≥ 2 Wochen)	
	Grad 4 oder bestätigte SJS oder bestätigte TEN	Endgültig absetzen.
Myokarditis	Bestätigt, Grad 2, 3 oder 4	Endgültig absetzen.
Andere immunbedingte Nebenwirkungen (einschließlich Myositis, Enzephalitis, demyelinisierende Neuropathie, Guillain-Barré-Syndrom, Sarkoidose, autoimmune hämolytische Anämie, Pankreatitis, Uveitis, diabetische Ketoazidose, Arthralgie)	Grad 3	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0–1 zurückgebildet haben.
	Grad 4	Endgültig absetzen.
Anhaltende immunbedingte Nebenwirkungen von Grad 2 oder 3 (außer Endokrinopathien)	Grad 2 oder 3 (≥ 12 Wochen nach der letzten Dosis) Rezidivierend Grad 3 oder 4 Rezidivierende Pneumonitis Grad 2	Endgültig absetzen.



Fortsetzung der Tabelle

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 1	Unterbrechen oder die Infusionsgeschwindigkeit verringern.
	Grad 2	Erstes Auftreten: Infusion unterbrechen und mit 50 % der ursprünglichen Geschwindigkeit wieder aufnehmen, wenn die Symptome innerhalb von 1 Stunde verschwinden. Spätere Vorkommnisse: Nach der empfohlenen Prophylaxe endgültig absetzen.
	Grad 3	Endgültig absetzen. Reagiert der Patient rasch auf eine symptomatische Behandlung und/oder auf eine kurze Unterbrechung der Infusion, muss Retifanlimab nicht endgültig abgesetzt werden.
	Grad 4	Endgültig absetzen.

AST = Aspartataminotransferase; ALT = Alaninaminotransferase; ULN = oberer Normwert; TB = Gesamtbilirubin; SJS = *Stevens-Johnson-Syndrom*; TEN = toxische epidermale Nekrolyse.

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

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

dingten Nebenwirkung feststellen. Die Patientenkarte wird jedem Patienten ausgehändigt, der mit Retifanlimab behandelt wird.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Immunbedingte Nebenwirkungen

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

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

der Konsultation eines Facharztes durchgeführt werden.

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

Bei Patienten mit einer bestehenden Autoimmunerkrankung (*autoimmune disease*, AID) deuten Daten aus Beobachtungsstudien darauf hin, dass das Risiko für immunvermittelte Nebenwirkungen nach einer Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren im Vergleich zu Patienten ohne bestehende AID erhöht sein kann. Darüber hinaus traten häufig Schübe der zugrunde liegenden AID auf, die jedoch meistens leicht und kontrollierbar waren. Allerdings liegen speziell zu Retifanlimab nur sehr wenige Daten vor.

Immunbedingte Pneumonitis

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

Immunbedingte Kolitis

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

Immunbedingte Hepatitis

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Hepatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten

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

Immunbedingte Endokrinopathien

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

Hypothyreose und Hyperthyreose

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

Hypophysitis

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

Nebenniereninsuffizienz

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

Diabetes mellitus Typ 1

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

Immunbedingte Nephritis

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

Immunbedingte Hautreaktionen

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

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

Andere immunbedingte Nebenwirkungen

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

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

Infusionsbedingte Reaktionen

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

Hämatologie

Die gleichzeitige Anwendung von Retifanlimab mit Carboplatin und Paclitaxel erhöhte das Risiko und den Schweregrad einer Neutropenie.

Eine engmaschige hämatologische Überwachung wird empfohlen, und die Behandlungsrichtlinien für Neutropenie sollten eingehalten werden.

Transplantationsbedingte Nebenwirkungen

Abstoßung von transplantierten soliden Organen

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

handlung mit Retifanlimab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Komplikationen bei der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT)

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

Aus dem klinischen Entwicklungsprogramm ausgeschlossene Patienten

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

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Retifanlimab, mit Ausnahme von physiologischen Dosen systemischer Kortikosteroide (≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent), sollte wegen ihrer potenziellen Interferenz mit der pharmakodynamischen Aktivität und Wirksamkeit von Retifanlimab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immun-



suppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Retifanlimab zur Behandlung immunbedingter Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4) eingesetzt werden.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Verhütung

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Die Sicherheit von Retifanlimab als Monotherapie wurde bei 452 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Malignomen untersucht, die alle 4 Wochen die empfohlene Dosis von 500 mg erhielten, einschließlich 107 Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem lokal fortgeschrittenem MCC. Die mediane Behandlungsdauer betrug 5,4 Monate (Spanne 1 Tag–27 Monate). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Ermüdung/ Fatigue (35,4 %), Ausschlag (18,8 %), Diarrhö (18,6 %), Anämie (16,2 %), Pruritus (15,9 %), Arthralgie (13,3 %), Obstipation (13,3 %), Übelkeit (13,3 %), Fieber (13,1 %) und Appetit vermindert (12,6 %). Bei 11,7 % der Patienten traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf; bei den meisten schwerwiegenden Nebenwirkungen handelte es sich um immunbedingte Nebenwirkungen. Bei 8 % der Patienten wurde ZYNYZ aufgrund von Nebenwirkungen endgültig abgesetzt; meistens handelte es sich um immunbedingte Ereignisse.

Die Sicherheit von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde bei 154 Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC untersucht. Die mediane Behandlungsdauer mit Retifanlimab betrug 7,4 Monate (Spanne 1 Tag–14,6 Monate). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Neutropenie (70,1 %), Pruritus (24 %), Ausschlag (23,4 %), Lymphopenie (14,3 %), Hypothyreose (14,3 %) und Alaninaminotransferase erhöht (10,4 %). Bei 13,6 % der Patienten traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf; die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren immunbedingte Nebenwirkungen. Bei 5,8 % der Patienten wurde die Behandlung mit ZYNYZ aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abgebrochen; bei den meisten handelte es sich um immunbedingte Ereignisse.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in den gepoolten Daten gemeldeten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit ZYNYZ als Monotherapie (n = 452) oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel

(n = 154) behandelt wurden, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

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

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die im Folgenden beschriebenen ausgewählten Nebenwirkungen basieren auf der Sicherheit von Retifanlimab als Monotherapie in einer gepoolten Sicherheitspopulation von 452 Patienten mit fortgeschrittenen soliden bösartigen Tumoren, einschließlich Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem lokal fortgeschrittenem MCC, sowie auf der Sicherheit von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei 154 Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC. Die Behandlungsrichtlinien für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Immunbedingte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4)

Immunbedingte Pneumonitis

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

Immunbedingte Kolitis

Eine immunbedingte Kolitis trat bei 2,7 % der mit Retifanlimab als Monotherapie behandelten Patienten auf, einschließlich 1,1 % der Patienten mit Grad 2, 0,4 % der Patienten mit Grad 3 und 0,2 % der Patienten mit Grad 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Kolitis betrug 165,5 Tage (Spanne 11–749 Tage). Kolitis führte bei 0,9 % der Patienten zum Absetzen von Retifanlimab. 75 % der Patienten mit Kolitis erhielten systemische Kortikosteroide und 8,3 % ein anderes Immunsuppressivum (Infliximab). Bei 66,7 % der Patienten bildete sich die Kolitis zurück, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 83,5 Tage betrug (Spanne 15–675 Tage).

Bei Patienten mit SCAC, die Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, trat bei 10,4 % der Patienten eine immunbedingte Kolitis auf, davon bei 3,2 % der Patienten mit Grad 2, bei 2,6 % der Patienten mit Grad 3 und bei 0,6 % der Patienten mit Grad 4. Die mediane Zeit bis



Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Retifanlimab behandelt wurden

Systemorganklasse	Retifanlimab-Monotherapie (n = 452)		Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (n = 154)	
	Häufigkeit für alle Grade	Häufigkeit für Grad 3–4	Häufigkeit für alle Grade	Häufigkeit für Grad 3–4
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Anämie ^a	Häufig Anämie ^a	Sehr häufig Lymphopenie ^b Neutropenie ^c	Sehr häufig Neutropenie ^c Häufig Lymphopenie ^b
Endokrine Erkrankungen	Häufig Hypothyreose Hyperthyreose Gelegentlich Nebenniereninsuffizienz Thyroiditis ^d Hypophysitis Diabetes mellitus Typ 1 ^e	Gelegentlich Nebenniereninsuffizienz Hypophysitis Diabetes mellitus Typ 1 ^e	Sehr häufig Hypothyreose Häufig Nebenniereninsuffizienz Hyperthyreose Hypophysitis Hyperglykämie Gelegentlich Immunthyreoiditis Nebennierenrindeninsuffizienz sekundär	Häufig Nebenniereninsuffizienz Gelegentlich Hypothyreose Hyperthyreose Nebennierenrindeninsuffizienz sekundär
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Appetit vermindert	Gelegentlich Appetit vermindert	Häufig Hyponatriämie	Häufig Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Parästhesie Gelegentlich Polyneuropathie ^f Radikulopathie Stimmbandlähmung	Gelegentlich Polyneuropathie ^f Radikulopathie	Sehr häufig Periphere sensorische Neuropathie Häufig Periphere motorische Neuropathie Periphere sensomotorische Neuropathie	Häufig Periphere sensomotorische Neuropathie
Augenerkrankungen	Gelegentlich Uveitis ^g Keratitis	Gelegentlich Uveitis ^g		
Herzkrankungen	Gelegentlich Perikarditis Myokarditis	Gelegentlich Myokarditis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Pneumonitis ^h	Gelegentlich Pneumonitis ^h		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Diarrhö Übelkeit Obstipation Häufig Kolitis ⁱ Gelegentlich Pankreatitis	Gelegentlich Diarrhö Pankreatitis Kolitis ⁱ	Sehr häufig Kolitis ⁱ Häufig Stomatitis	Häufig Kolitis ⁱ
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig Hepatozelluläre Schädigung Hepatitis ^k Gelegentlich Hyperbilirubinämie Cholangitis	Gelegentlich Hepatitis ^k Hepatozelluläre Schädigung Cholangitis Hyperbilirubinämie	Häufig Hepatitis ^l Gelegentlich Immunvermittelte Cholangitis	Häufig Hepatitis ^l Gelegentlich Immunvermittelte Cholangitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig Ausschlag ^m Pruritus	Häufig Ausschlag ^m	Sehr häufig Pruritus Ausschlag ⁿ	Häufig Ausschlag ⁿ Gelegentlich Pruritus

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7



Fortsetzung der Tabelle

	Retifanlimab-Monotherapie (n = 452)		Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (n = 154)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig Arthralgie Gelegentlich Arthritis ^a Myositis Eosinophile Fasciitis Polymyalgia rheumatica	Gelegentlich Arthralgie Arthritis ^a Myositis Eosinophile Fasciitis	Häufig Arthritis	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig Akute Nierenschädigung Nierenversagen Gelegentlich Tubulo-interstitielle Nephritis	Gelegentlich Akute Nierenschädigung Tubulo-interstitielle Nephritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Ermüdung (Fatigue) ^p Fieber Gelegentlich Fieber	Häufig Ermüdung (Fatigue) ^p Gelegentlich Fieber	Sehr häufig Asthenie	Häufig Asthenie
Untersuchungen	Häufig Transaminasen erhöht ^q Kreatinin im Blut erhöht Amylase erhöht Lipase erhöht Bilirubin im Blut erhöht Thyreotropin im Blut erhöht Gelegentlich Thyreotropin im Blut erniedrigt	Häufig Transaminasen erhöht ^q Gelegentlich Bilirubin im Blut erhöht Lipase erhöht Kreatinin im Blut erhöht Amylase erhöht	Sehr häufig Alaninaminotransferase erhöht Häufig Aspartataminotransferase erhöht Lipase erhöht Kreatinin im Blut erhöht Amylase erhöht	Häufig Alaninaminotransferase erhöht Aspartataminotransferase erhöht Lipase erhöht Gelegentlich Kreatinin im Blut erhöht Amylase erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^r	Gelegentlich Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^r	Häufig Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Gelegentlich Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

- ^a Einschließlich Anämie, Eisenmangelanämie, Anämie aufgrund einer malignen Erkrankung und Vitamin-B₁₂-Mangelanämie.
- ^b Einschließlich Lymphopenie und Lymphozytenzahl erniedrigt.
- ^c Einschließlich Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt.
- ^d Einschließlich Thyroiditis und Immunthyreoiditis.
- ^e Einschließlich diabetischer Ketoazidose.
- ^f Einschließlich Polyneuropathie und demyelinisierender Polyneuropathie.
- ^g Einschließlich Uveitis und Iritis.
- ^h Einschließlich Pneumonitis, interstitieller Lungenerkrankung, organisierender Pneumonie und Lungeninfiltration.
- ⁱ Einschließlich Kolitis und immunvermittelter Enterokolitis.
- ^j Einschließlich Kolitis, immunvermittelter Enterokolitis und immunvermittelter Diarrhoe.
- ^k Einschließlich Hepatitis und Autoimmunhepatitis.
- ^l Einschließlich Hepatitis and immunvermittelter Hepatitis.
- ^m Einschließlich Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, erythematösem Hautausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, Dermatitis, Psoriasis, makulösem Ausschlag, Ausschlag papulös, lichenoider Keratose, Ausschlag pustulös, bullöse Dermatitis, palmar-plantarem Erythrodysesthesie-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und toxischer Hautausschlag.
- ⁿ Einschließlich Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag makulo-papulös und Ausschlag mit Juckreiz.
- ^o Einschließlich Arthritis und Polyarthritits.
- ^p Einschließlich Asthenie und Ermüdung (Fatigue).
- ^q Einschließlich erhöhten Transaminasen, erhöhter Alanin-Aminotransferase und erhöhter Aspartat-Aminotransferase.
- ^r Einschließlich Arzneimittelüberempfindlichkeit und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion.

zum Auftreten der Kolitis betrug 83,5 Tage (Spanne 3–271 Tage). Die Kolitis führte bei 1,3% der Patienten zum Absetzen von Retifanlimab. 93,8% der Patienten mit Kolitis erhielten systemische Kortikosteroide und 6,3% ein anderes Immunsuppressivum (Infliximab). Bei 93,8% der Patienten bildete sich die Kolitis zurück, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 27 Tage betrug (Spanne 1–102 Tage).

Immunbedingte Nephritis

Eine immunbedingte Nephritis trat bei 2% der mit Retifanlimab als Monotherapie behandelten Patienten auf, darunter 0,4% Patienten mit Grad 2, 1,1% Patienten mit

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

Immunbedingte Endokrinopathien

Eine Hypothyreose trat bei 10,2% der mit Retifanlimab als Monotherapie behandelten Patienten auf, darunter 4,9% der Patienten mit Grad 2. Die mediane Zeit bis zum Auf-

treten der Hypothyreose betrug 88 Tage (Spanne von 1 bis 505 Tagen). Keines der Ereignisse führte zum Absetzen von Retifanlimab. Bei 32,6% der Patienten bildete sich die Hypothyreose zurück, wobei die mediane Zeitspanne bis zur Rückbildung 56 Tage betrug (Spanne 2–224 Tage).

Bei Patienten mit SCAC, die Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, trat bei 14,3% der Patienten eine Hypothyreose auf, davon bei 9,1% der Patienten mit Grad 2 und bei 0,6% der Patienten mit Grad 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Hypothyreose betrug 138,5 Tage (Spanne 55–390 Tage). Die



Hypothyreose führte bei 1 Patient zum Absetzen von Retifanlimab. Bei 27,3 % der Patienten klang die Hypothyreose ab, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 114 Tage (Spanne 57–212 Tage) betrug.

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

Bei Patienten mit SCAC, die Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, trat bei 8,4 % der Patienten eine Hyperthyreose auf, davon bei 3,2 % der Patienten mit Grad 2 und bei 0,6 % der Patienten mit Grad 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hyperthyreose betrug 82 Tage (Spanne 8–278 Tage). Keines der Ereignisse führte zum Absetzen von Retifanlimab. Die Hyperthyreose bildete sich bei 76,9 % der Patienten zurück, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 29 Tage (Spanne 8–130 Tage) betrug.

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

Bei Patienten mit SCAC, die Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, trat bei 2 Patienten (1,3 %, beide Grad 2) eine Hypophysitis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypophysitis betrug 192 Tage (Spanne 90–294 Tage). Keines der Ereignisse führte zum Absetzen von Retifanlimab. Bei einem der beiden Patienten klang die Hypophysitis nach 8 Tagen ab.

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

Bei Patienten mit SCAC, die Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, trat bei 5,8 % der Patienten eine Nebenniereninsuffizienz auf, davon bei 1,9 % der Patienten mit Grad 2 und bei 1,9 % der Patienten mit Grad 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nebenniereninsuffizienz betrug 197 Tage (Spanne 63–302 Tage). Ein Ereignis führte zum Absetzen von Retifanlimab. Die Nebenniereninsuffizienz besserte sich bei 44,4 % der Patienten, wobei die Zeit bis zum Abklingen 13,5 Tage betrug.

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

Immunbedingte Hepatitis

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

Bei Patienten mit SCAC, die Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, trat bei 2 Patienten (1,3 %, beide Grad 3) eine immunbedingte Hepatitis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hepatitis betrug 195,5 Tage (Spanne 140–251 Tage). Bei einem Patienten führte die Hepatitis zum Absetzen von Retifanlimab. Beide Patienten mit Hepatitis erhielten systemische Kortikosteroide und ein weiteres Immunsuppressivum (Mycophenolatmofetil). Die Hepatitis klang bei beiden Patienten ab, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 58,5 Tage (Spanne 57–60 Tage) betrug.

Immunbedingte Hautreaktionen

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

Bei Patienten mit SCAC, die Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, traten bei 11,7 % der Patienten immunbedingte Hautreaktionen auf, davon 9,7 % der Patienten mit Grad 2 und 1,9 % der Patienten mit Grad 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Hautreaktionen betrug 46,5 Tage (Spanne 2–443 Tage). Bei 2 Patienten führten die Hautreaktionen zum Absetzen von Retifanlimab. 33,3 % der Patienten mit Hautreaktionen erhielten systemische Kortikosteroide. Die Hautreaktionen klangen bei 72,2 % der Patienten ab, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 22 Tage betrug (Spanne 5–385 Tage).

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen traten bei 6,2 % der Patienten, die mit Retifanlimab als Monotherapie behandelt wurden, auf; da-

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

Bei Patienten mit SCAC, die Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, traten bei 9,7 % der Patienten infusionsbedingte Reaktionen auf, davon bei 1,9 % der Patienten mit Grad 3. Keine der infusionsbedingten Reaktionen führte zum Absetzen von Retifanlimab.

Laborwertabweichungen

Bei Patienten mit SCAC, die Retifanlimab in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten, war der Anteil der Patienten, bei denen eine Verschiebung vom Ausgangswert zu einer Laborwertabweichung von Grad 3 oder 4 bei > 3 % der Patienten auftrat, bei 42,8 % für erniedrigte Lymphozyten, 52 % für erniedrigte Neutrophile, 4,5 % für Lipase, 3,9 % für Alaninaminotransferase und 3,9 % für Aspartataminotransferase.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
 Paul-Ehrlich-Institut
 Paul-Ehrlich-Str. 51–59
 63225 Langen
 Tel: +49 6103 77 0
 Fax: +49 6103 77 1234
 Website: www.pei.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>
 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Retifanlimab ist ein monoklonaler Immunglobulin G4 (IgG4) Antikörper, der an den *Programmed Cell Death-1*- Rezeptor (PD-1) bindet und dessen Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Die Bindung von PD-1 an seine Liganden PD-L1



und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumorzellen und/oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können, führt zu einer Hemmung der T-Zell-funktionen wie Proliferation, Zytokinsekretion und zytotoxische Aktivität. Retifanlimab bindet an den Rezeptor PD-1, blockiert die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 und potenziert die Aktivität der T-Zellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Immunogenität

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde in der POD1UM-303/InterAACT-2-Studie untersucht, einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden Phase-III-Studie, an der Patienten mit chemotherapie-naivem metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC teilnahmen. Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung, klinisch signifikanter Herzerkrankung, Organtransplantation in der Anamnese, *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Score (PS) ≥ 2* oder Anzeichen einer interstitiellen Lungenerkrankung oder aktiver nichtinfektiöser Pneumonitis wurden nicht zur Teilnahme an der Studie zugelassen. Patienten, die vor der Studienteilnahme keine andere systemische Therapie als eine Radiosensitizer-Therapie oder eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie erhalten hatten, die mehr als 6 Monate vor Studieneintritt abgeschlossen war, konnten ebenso aufgenommen werden, wie HIV-positive Patienten, sofern eine nicht nachweisbare Viruslast, eine CD4+-Zellzahl von ≥ 200 Zellen/Mikroliter vorlag und sie eine antiretrovirale Therapie erhielten. Patienten, die zuvor mit PD-(L)1-gerichteten Therapien behandelt worden waren, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expression ($< 1\%$ gegenüber $\geq 1\%$), Region und Ausmaß der Erkrankung (lokal rezidivierend gegenüber metastasiert). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder:

- Retifanlimab 500 mg intravenös alle 4 Wochen an Tag 1, Carboplatin AUC 5 mg/ml an Tag 1 und 80 mg/m² Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15 über 6 Zyklen, gefolgt von 500 mg Retifanlimab intravenös alle 4 Wochen.
- Placebo intravenös alle 4 Wochen an Tag 1, Carboplatin AUC 5 mg/ml an Tag 1 und Paclitaxel 80 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 über 6 Zyklen, gefolgt von 500 mg Placebo intravenös alle 4 Wochen.

Die Behandlung mit Retifanlimab wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zum

Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis zum Tod oder bis zum Widerruf der Einwilligung bis zu 12 Monate lang fortgesetzt. Die Beurteilung des Ansprechens des Tumors erfolgte während der gesamten Behandlungsdauer alle 8 Wochen. Patienten, die Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten und bei denen ein dokumentiertes Fortschreiten der Erkrankung auftrat (verifiziert durch eine verblindete unabhängige zentrale Beurteilung [*blinded independent central review*, BICR]), hatten die Möglichkeit, 500 mg Retifanlimab als Monotherapie in einer Crossover-Behandlung zu erhalten.

Unter den 308 aufgenommenen Patienten betrug das mediane Alter 62 Jahre (Spanne 29–86 Jahre), wobei 31 (10,1%) 75 Jahre oder älter waren. 27,9% der Patienten waren männlich, 87,3% der Patienten waren kaukasisch und der ECOG-Leistungsstatus war 0 (54,5%) oder 1 (45,1%). Bei 71% der Patienten wurde eine vorherige Strahlentherapie und bei 34,7% eine vorherige Operation angegeben. 4% Prozent der Patienten waren HIV-positiv. 83% der Patienten hatten zu Beginn der Studie eine metastasierte Erkrankung. Bei 91% der Tumoren lag eine PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ vor.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben, bewertet durch ein BICR gemäß den *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1*, und der wichtigste sekundäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die objektive Ansprechrate und die Ansprechdauer.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 3, Abbildung 1 und Abbildung 2 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 3 und Abbildungen 1 und 2 auf Seite 10

Merkelzell-Karzinom (MCC)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Retifanlimab wurde in der POD1UM-Studie-201 untersucht, einer einarmigen, multiregionalen Open-Label-Studie, bei der Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem lokal fortgeschrittenem MCC teilnahmen, die zuvor kein systemisches Arzneimittel für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten. Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, einer schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörung, einer klinisch bedeutsamen Herzerkrankung, einer Organtransplantation in der Vorgeschichte oder einem ECOG PS ≥ 2 waren nicht zugelassen. Geeignet waren Patienten, die HIV-positiv waren, eine nicht nachweisbare Viruslast aufwiesen, eine CD4+-Zahl von ≥ 300 Zellen/ μ l hatten und eine antiretrovirale Therapie erhielten.

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

Insgesamt wurden 101 Patienten auf die Wirksamkeit des Arzneimittels hin untersucht. Das Durchschnittsalter der teilnehmenden Patienten lag bei 71,1 Jahren (Spanne 38–90 Jahre), wobei 39 Patienten (39%) 75 Jahre oder älter waren. 67,3% der Patienten waren männlich, alle bis auf einen waren Kaukasier und der Leistungsstatus

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse in POD1UM-303/InterAACT-2 für Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC

Endpunkt	ZYNYZ in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (n = 154)	Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (n = 154)
Progressionsfreies Überleben^{a,b}		
Ereignisse, n (%)	92 (59,7)	110 (71,4)
Median in Monaten (95% KI)	9,3 (7,5; 11,3)	7,4 (7,1; 7,7)
Hazard Ratio (95% KI)	0,63 (0,47; 0,84)	
p-Wert ^c	0,0013	
Gesamtüberleben^d		
Todesfälle, n (%)	78 (50,6)	94 (61,0)
Median in Monaten (95% KI)	32,8 (25,7; 44,5)	22,2 (15,7; 27,2)
Hazard Ratio (95% KI)	0,75 (0,55; 1,01)	
Objektive Ansprechrate^a		
Objektive Ansprechrate (95% KI)	55,8% (47,6; 63,8)	44,2% (36,2 52,4)

KI = Konfidenzintervall.

^a Auf der Grundlage der Primäranalyse.

^b Mediane Nachbeobachtungsdauer für progressionsfreies Überleben^a: ZYNYZ in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel = 7,6 Monate (Spanne 0–33,9 Monate); Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel = 7,1 Monate (Spanne 0–27,4 Monate).

^c Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.

^d Basierend auf der endgültigen Analyse; das Gesamtüberleben erreichte nicht den vorab festgelegten Schwellenwert für statistische Signifikanz



der Eastern Cooperative Oncology Group lag bei 0 (73,3%) oder 1 (26,7%). 37% der Patienten gaben an, zuvor eine Strahlentherapie durchgeführt und 68,3% sich zuvor einer Operation unterzogen zu haben. 90% der Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung. Ein Patient war HIV-positiv. Die meisten der untersuchten Tumorproben (72,3%) waren positiv auf das Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV).

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die mediane Dauer der Behandlung betrug 10,3 Monate (Spanne 1 Tag–24,8 Monate).

Siehe Tabelle 4

Wirksamkeit und PD-L1/MCPyV-Status

Die klinische Aktivität wurde unabhängig vom PD-L1 oder MCPyV-Status beobachtet. Tabelle 5 fasst die objektiven Ansprechraten, nach Tumor-PD-L1-Expression und MCPyV-Status von MCC-Patienten, die noch keine Chemotherapie erhalten hatten, mit zentralen Biomarker-Ergebnissen der POD1UM201-Studie zusammen.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 11

Ältere Patienten

Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC)

Von den 154 Patienten, die in der Wirksamkeitspopulation der POD1UM-303/InterAACT-2-Studie mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, waren 37,7% (58/154) 65 Jahre oder älter und 9,1% (14/154) 75 Jahre oder älter. Es wurden keine generellen Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen älteren Patienten und jüngeren Patienten beobachtet, die mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden.

Merkelzell-Karzinom (MCC)

Von den 101 Patienten, die in der Wirksamkeitspopulation der Studie POD1UM-201 mit Retifanlimab behandelt wurden, waren 76,2% (77/101) 65 Jahre oder älter, und 38,6% (39/101) waren 75 Jahre oder älter. Die objektiven Ansprechraten in diesen Altersgruppen lagen bei 55,8% (95% KI: 44,1; 67,2) bzw. 48,7% (95% KI: 32,4; 65,2)

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Retifanlimab wurde anhand einer populationspharmakokinetischen Analyse mit Konzentrationsdaten von 788 Patienten mit verschiedenen Krebsarten charakterisiert, die Retifanlimab in einer Dosierung von 1, 3, 10 mg/kg alle 2 Wochen, 375 mg alle 3 Wochen oder 3 mg/kg, 10 mg/kg, 500 mg oder 750 mg alle 4 Wochen erhielten. Die AUC (Area under the curve) war in dem untersuchten Dosisbereich dosisproportional. Das geo-

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben in der Studie POD1UM-303/InterAACT-2 (endgültige Analyse)

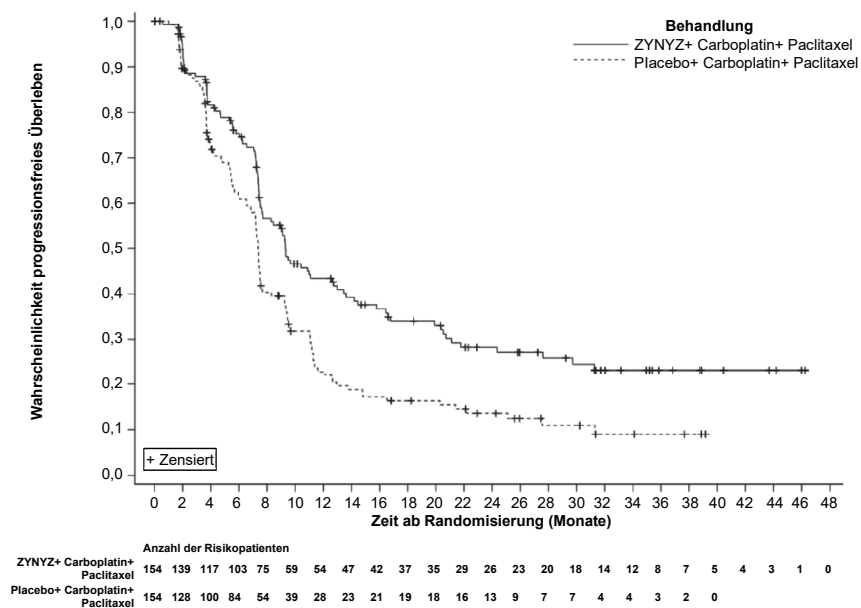


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der Studie POD1UM-303/InterAACT-2 (endgültige Analyse)

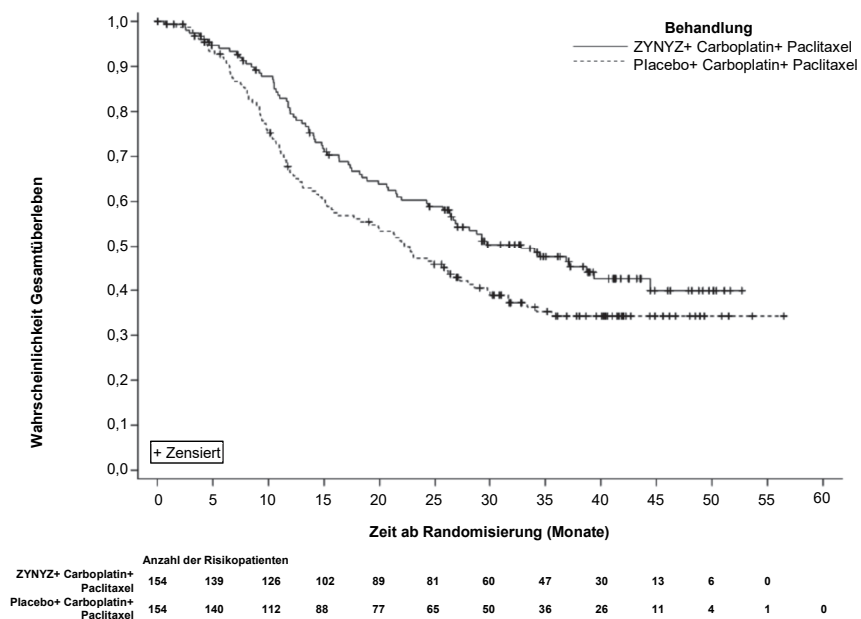


Tabelle 4: Ergebnisse der POD1UM-Studie-201 zur Wirksamkeit bei Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem lokal fortgeschrittenem MCC

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

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



Tabelle 5: Objektive Ansprechraten nach Tumor-PD-L1-Expression und MCPyV-Status

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

MCPyV = Merkelzell-Polyomavirus.

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

metrische Mittel (CV%) von C_{max} und AUC im *Steady-State* für die empfohlene Dosis von 500 mg alle 4 Wochen betrug 197 mg/l (25,4 %) und 2270 Tag*mg/l (35,1 %).

Verteilung

Der geometrische Mittelwert (CV%) für das Verteilungsvolumen im *Steady-State* beträgt 6 l (19,8 %).

Biotransformation

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

Elimination

Das geometrische Mittel (CV%) der *Clearance* von Retifanlimab betrug nach der ersten Dosis 0,301 l/Tag (38,3 %) und sank über die Zeit um 22,9 %, was zu einer *Steady-State-Clearance* von 0,232 l/Tag (35,7 %) führte. Bei der empfohlenen Dosis von 500 mg alle 4 Wochen beträgt die Halbwertszeit 15,6 Tage (31,5 %) bzw. 19,8 Tage (29,9 %) nach der ersten Dosis bzw. im *Steady-State*.

Besondere Patientengruppen

Es wird nicht erwartet, dass die folgenden Faktoren klinisch wichtige Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Retifanlimab haben: Alter (Spanne 18 bis 94 Jahre), Gewicht (33 bis 133 kg), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit oder Tumorlast.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Auswirkungen von Nierenfunktionsstörungen auf die Clearance von Retifanlimab wurden anhand von populationspharmakokinetischen Analysen bei Patienten mit leichter (n = 354) oder mittelschwerer (n = 151) Nierenfunktionsstörung (eGFR zwischen 89 und 30 ml/min/1,73 m²; n = 505) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²; n = 263) untersucht. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der *Clearance* von Retifanlimab festgestellt. Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor (n = 4, niedrigste eGFR 26,0 ml/min/1,73 m²). Retifanlimab wurde nicht bei Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium untersucht.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf die *Clearance* von Retifanlimab

wurden anhand von populationspharmakokinetischen Analysen bei Patienten mit leichter (n = 93; TB > ULN bis 1,5 ULN oder AST > ULN) Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler (n = 692; TB und AST \leq ULN) Leberfunktion untersucht. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Clearance von Retifanlimab festgestellt. Es liegen nur begrenzte Daten für Patienten mit mäßiger (n = 1; TB zwischen dem 1,5- und 3,0-fachen des ULN und beliebiger AST) Leberfunktionsstörung vor. Retifanlimab wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (TB zwischen dem 3,0- und 10-fachen des ULN und jeder AST) untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln und/oder Verdünnungsmitteln gemischt werden, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten. Andere Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig über denselben Infusionskatheter verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Nach Verdünnung

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Anwendung

- Parenterale Arzneimittel sollten vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen unterzogen werden. Retifanlimab ist eine klare bis leicht schillernde, farblose bis blassgelbe Lösung, frei von sichtbaren Partikeln. Die Durchstechflasche muss entsorgt werden,

wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel zu sehen sind.

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Es werden 20 ml (500 mg) Retifanlimab-Konzentrat aus der Durchstechflasche entnommen und in einen Infusionsbeutel gefüllt, der 9 mg/ml Natriumchlorid (0,9 %) als Infusionslösung oder 50 mg/ml Glucose (5 %) als Infusionslösung enthält, um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration zwischen 1,4 mg/ml und 10 mg/ml herzustellen. Es werden Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid (PVC) und Di-2-Ethylhexylphthalat (DEHP), Polyolefin-Copolymer, Polyolefin mit Polyamid oder Ethylenvinylacetat verwendet.
- Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umschwenken mischen. Der Infusionsbeutel darf nicht geschüttelt werden.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung nach ihrer Herstellung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, wurde die chemische und physikalische Stabilität folgendermaßen nachgewiesen:
 - 8 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C) (einschließlich Infusionszeit).

ODER

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

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1800/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. April 2024

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

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

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND:

Verschreibungspflichtig.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

