

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zynlonta 10 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 10 mg λονκαστουξιμάμπης τεσιρίνης.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 5 mg λονκαστουξιμάμπης τεσιρίνης.

Η λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη είναι ένα σύζευγμα CD19-στοχευμένου αντισώματος και αλκυλιούνται παράγοντα, αποτελούμενο από ένα εξανθρωποποιημένο IgG1 κάππα μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικου κρικητού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA, και είναι συζευγμένο με την SG3199, έναν κυτταροτοξικό αλκυλιούνται παράγοντα διμερούς πυρρολοβενζοδιαζεπίνης (PBD), μέσω ενός διασπάσιμου με πρωτεάση συνδέτη βαλίνης-αλανίνης. Προσαρτημένο στον συνδέτη, το SG3199 χαρακτηρίζεται ως SG3249, επίσης γνωστή ως τεσιρίνη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).

Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλιωμένη κόνις, η οποία έχει συμπαγή όψη (πλάκα).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zynlonta ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL) και λέμφωμα από Β-κύτταρα υψηλού βαθμού κακοήθειας (HGBL), έπειτα από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Zynlonta πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας έμπειρου στη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Zynlonta είναι 0,15 mg/kg κάθε 21 ημέρες για 2 κύκλους, ακολουθούμενα από 0,075 mg/kg κάθε 21 ημέρες για τους επόμενους κύκλους έως την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με δεξαμεθαζόνη

Εκτός και αν αντενδείκνυται, πρέπει να χορηγείται δεξαμεθαζόνη 4 mg από του στόματος ή ενδοφλεβίως δις ημερησίως για 3 ημέρες, αρχής γενομένης την ημέρα πριν από τη χορήγηση του Zynlonta για τον μετρίασμό των τοξικοτήτων που σχετίζονται με την πυρρολοβενζοδιαζεπίνη (PBD). Εάν η χορήγηση της δεξαμεθαζόνης δεν ξεκινήσει την ημέρα πριν το Zynlonta, από του στόματος ή ενδοφλέβια δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να ξεκινά τουλάχιστον 2 ώρες πριν από τη χορήγηση του Zynlonta.

Καθυστερημένες ή παραλειφθείσες δόσεις

Εάν παραλειφθεί μια προγραμματισμένη δόση του Zynlonta, αυτή θα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατό, ενώ το χρονοδιάγραμμα χορήγησης θα πρέπει να προσαρμόζεται προκειμένου να διατηρείται ένα μεσοδιάστημα 21 ημερών μεταξύ των δόσεων.

Τροποποίηση της δόσης

Για την τροποποίηση της δόσης λόγω αιματολογικών και μη αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.8), ανατρέξτε στον πίνακα 1 παρακάτω.

Πίνακας 1: Τροποποίηση της δόσης του Zynlonta λόγω αιματολογικών και μη αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα	Τροποποίηση της δόσης
Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες		
Ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.8)	Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων κάτω από $1 \times 10^9/l$	Προσωρινή διακοπή του Zynlonta έως ότου ο αριθμός ουδετερόφιλων να επιστρέψει σε $1 \times 10^9/l$ ή υψηλότερο
Θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.8)	Αριθμός αιμοπεταλίων κάτω από 50.000/mcl	Προσωρινή διακοπή του Zynlonta έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων να επιστρέψει σε 50.000/mcl ή υψηλότερο
Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες		
Οίδημα ή εξίδρωμα (βλ. παράγραφο 4.8)	Βαθμού 2 ή υψηλότερου	Προσωρινή διακοπή του Zynlonta έως ότου η τοξικότητα υποχωρήσει σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερου
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8)	Βαθμού 3 ή υψηλότερου	Προσωρινή διακοπή του Zynlonta έως ότου η τοξικότητα υποχωρήσει σε Βαθμού 1 ή χαμηλότερου

Εάν η χορήγηση καθυστερήσει για περισσότερες από 3 εβδομάδες λόγω τοξικότητας σχετιζόμενης με το Zynlonta, οι επόμενες δόσεις θα πρέπει να είναι μειωμένες κατά 50%. Εάν η τοξικότητα απαιτεί μείωση της δόσης μετά τη δεύτερη δόση των 0,15 mg/kg (Κύκλος 2), ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει τη δόση των 0,075 mg/kg για τον Κύκλο 3.

Εάν η τοξικότητα επανεμφανιστεί μετά από δύο μειώσεις της δόσης μετά από μια ανεπιθύμητη ενέργεια, θα πρέπει να μελετάται το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του Zynlonta.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Zynlonta σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.1).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Zynlonta σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Το Zynlonta δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (CLCr 15 έως 29 ml/min). Η επίδραση της βαριάς νεφρικής δυσλειτουργίας και της νεφροπάθειας τελικού σταδίου, με ή χωρίς αιμοκάθαρση, στη φαρμακοκινητική της λονκαστουξιμάμπης τεσιρίνης είναι άγνωστη. Μπορεί να απαιτείται επιπλέον παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτούς τους ασθενείς όταν χορηγείται λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη.

Για την SG3199, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν σε ένα ζωικό μοντέλο (αρουραίος) υποδεικνύουν ελάχιστη νεφρική απέκκριση. Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη $\leq$ το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN] και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST] $>$ ULN ή ολική χολερυθρίνη > 1 έως $1,5 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST).

Το Zynlonta δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη $> 1,5 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST).

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λονκαστουξιμάμπης τεσιρίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Zynlonta προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση.

Η έγχυση χορηγείται σε διάστημα 30 λεπτών μέσω ενδοφλέβιας γραμμής.

Η εξαγωγή του Zynlonta έχει συσχετιστεί με ερεθισμό, οίδημα, άλγος, ή/και ιστική βλάβη, που μπορεί να είναι βαριάς μορφής (βλ. παράγραφο 4.8). Το σημείο έγχυσης θα πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν υποδόρια διήθηση κατά τη διάρκεια χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Το Zynlonta πρέπει να υφίσταται ανασύσταση και αραιώση με χρήση άσηπτης τεχνικής υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας. Πρέπει να χορηγείται με χρήση αποκλειστικής γραμμής έγχυσης η οποία διαθέτει αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης ενδιάμεσο ή πρόσθετο φίλτρο (μεγέθους πόρων 0,2 ή 0,22 μικρόμετρων) και καθετήρα.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ένα κυτταροτοξικό συστατικό, το οποίο προσδένεται ομοιοπολικά με το μονοκλωνικό αντίσωμα (βλ. ειδικές διαδικασίες χειρισμού και απόρριψης στην παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Εξίδρωμα και οίδημα

Σοβαρό εξίδρωμα και οίδημα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Zynlonta (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για νέο ή επιδεινούμενο οίδημα ή εξίδρωμα. Το Zynlonta θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για οίδημα ή εξίδρωμα Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου έως ότου υποχωρήσει η τοξικότητα. Θα πρέπει να μελετάται το ενδεχόμενο διαγνωστικής απεικόνισης σε ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα πλευριτικής συλλογής ή περικαρδιακής συλλογής, όπως νέα ή επιδεινούμενη δύσπνοια, πόνο στον θώρακα, ή/και ασκίτη, όπως διόγκωση της κοιλιάς και μετεωρισμός. Θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη ιατρική διαχείριση για το οίδημα ή τα εξιδρώματα (βλ. παράγραφο 4.2).

Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με το Zynlonta μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ή βαριάς μορφής μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένων της ουδετεροπενίας, της θρομβοπενίας και της αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση με γενική εξέταση αίματος πριν από κάθε δόση του Zynlonta. Οι κυτταροπενίες μπορεί να απαιτήσουν συχνότερη παρακολούθηση μέσω εργαστηριακών εξετάσεων ή/και προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή του Zynlonta. Θα πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικού παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων, κατά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.2).

Λοιμώξεις

Θανατηφόρες και σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων και της σήψης, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Zynlonta (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν νέα ή επιδεινούμενα σημεία ή συμπτώματα που συνάδουν με λοίμωξη. Για λοίμωξη Βαθμού 3 ή 4, θα πρέπει να γίνεται προσωρινή διακοπή του Zynlonta έως ότου υποχωρήσει η λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.2).

Φωτοευαισθησία και δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Zynlonta. Σε κλινικές μελέτες με το Zynlonta, χρησιμοποιήθηκαν από του στόματος και τοπικά κορτικοστεροειδή και αντικνησμώνς θεραπεία για την αντιμετώπιση των δερματικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για νέες ή επιδεινούμενες δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων φωτοευαισθησίας. Το Zynlonta θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε περίπτωση βαριάς μορφής (Βαθμού 3) δερματικών αντιδράσεων έως ότου αποδράμουν (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται να ελαχιστοποιούν ή να αποφεύγουν την έκθεση στο άμεσο φυσικό ή τεχνητό ηλιακό φως, συμπεριλαμβανομένης της έκθεσης μέσω των παραθύρων. Θα πρέπει να δίδονται οδηγίες στους ασθενείς να προστατεύουν το δέρμα τους από την έκθεση στο ηλιακό φως φορώντας ηλιοπροστατευτικό ρουχισμό ή/και χρησιμοποιώντας αντηλιακά προϊόντα. Αν αναπτυχθεί δερματική αντίδραση ή εξάνθημα, θα πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο διαβούλευσης με δερματολόγο (βλ. παράγραφο 5.3).

Τοξικότητα εμβρύου

Το Zynlonta μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα διότι περιέχει μια γονοτοξική ουσία (SG3199), η οποία επηρεάζει τα ενεργώς διαιρούμενα κύτταρα.

Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να συμβουλευούνται σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zynlonta και για 10 μήνες μετά την τελευταία δόση. Οι άνδρες με συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zynlonta, και για 7 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

Γονιμότητα

Σε μη κλινικές μελέτες, η λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη συσχετίστηκε με τοξικότητα των όρχεων, οπότε ενδέχεται να επηρεάσει δυσμενώς την ανδρική αναπαραγωγική ικανότητα και γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε ανθρώπους για τη λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη, την ελεύθερη τεσιρίνη, την SG3199 και τους σχετιζόμενους μεταβολίτες.

Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές ΦΚ αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη και για τουλάχιστον 10 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Άνδρες

Λόγω της δυνητικής γονοτοξικότητας, οι άνδρες με συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της λονκαστουξιμάμπης τεσιρίνης σε έγκυο γυναίκα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής ζώων με τη λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη. Το Zynlonta μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα διότι περιέχει μια γονοτοξική ουσία (SG3199) και επηρεάζει τα ενεργώς διαιρούμενα κύτταρα. Το Zynlonta δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν το δυνητικό όφελος για την γυναίκα υπερέχει του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο. Το Zynlonta δεν συνιστάται σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης.

Συνιστάται η διενέργεια τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη του Zynlonta.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την παρουσία της λονκαστουξιμάμπης τεσιρίνης ή της ουσίας SG3199 στο ανθρώπινο γάλα, σχετικά με τις επιδράσεις στο θηλάζον παιδί ή στην παραγωγή γάλακτος. Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα παιδιά δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zynlonta και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Με βάση τα αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα, η λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ανδρική γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ως εκ τούτου, οι άνδρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με αυτό το φάρμακο θα πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να μελετήσουν το ενδεχόμενο διατήρησης και αποθήκευσης δειγμάτων σπερματοζωαρίων πριν από την έναρξη της θεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Zynlonta δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχει αναφερθεί κόπωση σε ασθενείς που λαμβάνουν λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη ήταν γ-γλουταμιλοτρανσφεράση αυξημένη (35,8%), ουδετεροπενία (34,9%), κόπωση (30,2%), αναιμία (28,8%), θρομβοπενία (28,4%), ναυτία (26,5%), περιφερικό οίδημα (23,3%) και εξάνθημα (20,0%). Οι συχνότερες βαριάς μορφής ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq$ Βαθμού 3) ήταν ουδετεροπενία (24,2%), γ-γλουταμιλοτρανσφεράση αυξημένη (17,2%), θρομβοπενία (15,8%), αναιμία (11,6%) και λοιμώξεις (9,8%).

Οι συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εμπύρετη ουδετεροπενία (3,3%), κοιλιακό άλγος, δύσπνοια και πλευριτική συλλογή (1,9% έκαστη). Πνευμονική λοίμωξη προσδιορίστηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια που συσχετιζόταν με θανατηφόρο έκβαση (0,5%).

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε απόσυρση της θεραπείας ήταν γ-γλουταμιλοτρανσφεράση αυξημένη (8,8%), περιφερικό οίδημα (2,8%), θρομβοπενία (1,9%), πλευριτική και περικαρδιακή συλλογή (1,4% έκαστη).

Η συχνότητα τροποποίησης ή προσωρινής διακοπής της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 47,4%. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε μείωση της δόσης ήταν η γ-γλουταμιλοτρανσφεράση αυξημένη (3,3%), ενώ οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε καθυστέρηση δόσης ήταν η γ-γλουταμιλοτρανσφεράση αυξημένη (17,7%), η ουδετεροπενία (11,2%) και η θρομβοπενία (7,9%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται σε 215 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL, οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με Zynlonta με τη μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης στη συνιστώμενη αρχική δόση (0,15 mg/kg) σε δύο μελέτες μονοθεραπείας, εκ των οποίων 145 ασθενείς συμμετείχαν στη Φάσης 2 βασική μελέτη ADCT-402-201 (LOTIS-2) και 70 ασθενείς συμμετείχαν στη Φάσης 1 μελέτη (ADCT-402-101). Αυτοί οι ασθενείς εκτέθηκαν στο Zynlonta κατά τη διάρκεια ενός διάμεσου διαστήματος 45 ημερών (εύρος 1 έως 569 ημέρες).

Εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά, οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται στις συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων από όλα τα αίτια στις κλινικές μελέτες, όπου ένα ποσοστό των συμβάντων για μια ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να οφείλεται σε άλλα αίτια πέραν του φαρμακευτικού προϊόντος, όπως στη νόσο, σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή να οφείλεται σε μη σχετιζόμενα αίτια.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και ταξινομούνται, ανά συχνότητα, ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για το Zynlonta σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Πνευμονία ^a (περιλαμβάνει την πνευμονική λοίμωξη) Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Σήψη Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία Ουδετεροπενία Θρομβοπενία	Εμπύρετη ουδετεροπενία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Κατακράτηση υγρών	Υπερφόρτωση υγρών
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Λήθαργος	
Καρδιακές διαταραχές		Περικαρδιακή συλλογή	Περικαρδίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πλευριτική συλλογή Δύσπνοια ^b		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος ^γ Διάρροια Ναυτία Έμετος Δυσκοιλιότητα	Ασκίτης	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Κνησμός Ερύθημα	Αντίδραση φωτοευαισθησίας Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα Υπερμελάγχρωση του δέρματος Κνησμώδες εξάνθημα Οίδημα προσώπου Πομφολυγώδης δερματίτιδα	Φλυκταινώδες εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αυχεναλγία Άλγος στα άκρα Οσφυαλγία Μυοσκελετικό άλγος Μυαλγία Μυοσκελετικό θωρακικό άλγος	Μυοσκελετική δυσφορία Δυσφορία στα άκρα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Περιφερικό οίδημα Κόπωση	Οίδημα προσώπου Αδυναμία Περιφερικό οίδημα Διόγκωση Μη καρδιακό θωρακικό άλγος	Γενικευμένο οίδημα Οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις	γ-γλουταμυλοτρανσφεράση αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Αλανινική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Αλκαλική φωσφατάση Αίματος αυξημένη		
α Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με Βαθμό 5 β Η δύσπνοια περιλαμβάνει τη δύσπνοια και τη δύσπνοια προσπάθειας γ Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει το κοιλιακό άλγος, την κοιλιακή δυσφορία, το άλγος κάτω κοιλιακής χώρας και το άλγος άνω κοιλιακής χώρας			

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εξίδρωμα και οίδημα

Σοβαρό εξίδρωμα και οίδημα εμφανίστηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Zynlonta. Βαθμού ≥ 3 οίδημα και εξίδρωμα εμφανίστηκαν στο 5,6% των ασθενών. Βαθμού 3 ή 4 περικαρδιακή συλλογή εμφανίστηκε στο 1,4% των ασθενών. Βαθμού 3 πλευριτική συλλογή εμφανίστηκε στο 2,8%, Βαθμού 3 περιφερικό οίδημα και ασκίτης στο 1,4% έκαστο, και Βαθμού 3 περιφερική διόγκωση στο 0,5% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4). Το εξίδρωμα και το οίδημα οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας στο 5,1% των ασθενών. Δεν υπήρξαν θανατηφόρα συμβάντα εξιδρώματος ή οιδήματος. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση για το Βαθμού ≥ 3 εξίδρωμα και οίδημα ήταν 115 ημέρες και 101 ημέρες, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).

Μυελοκαταστολή

Η θεραπεία με το Zynlonta μπορεί να προκαλέσει βαριάς μορφής μυελοκαταστολή. Βαθμού 3 ή 4 ουδετεροπενία εμφανίστηκε στο 24,2%, Βαθμού 3 ή 4 θρομβοπενία στο 15,8% και Βαθμού 3 ή 4 αναιμία στο 11,6% των ασθενών. Εμπύρετη ουδετεροπενία εμφανίστηκε στο 3,3% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4). Η θρομβοπενία και η ουδετεροπενία οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας στο 1,9% και το 0,5% των ασθενών, αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω αναιμίας (βλ. παράγραφο 4.4). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση για την ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4, τη θρομβοπενία και την αναιμία ήταν 36,0 ημέρες, 28,5 ημέρες και 22,0 ημέρες, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).

Λοιμώξεις

Θανατηφόρες και σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων και της σήψης, εμφανίστηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Zynlonta. Βαθμού ≥ 3 λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 9,8% των ασθενών με σχετιζόμενη θανατηφόρο λοίμωξη στο 0,5% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4). Οι λοιμώξεις οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας στο 0,9% των ασθενών.

Δερματικές αντιδράσεις

Βαριάς μορφής δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Zynlonta. Βαθμού 3 δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν στο 3,7% των ασθενών και συμπεριλάμβαναν αντίδραση φωτοευαισθησίας (1,4%), εξάνθημα (0,9%), εξάνθημα φλυκταινώδες (0,5%), εξάνθημα κηλιδωλατινώδες (0,5%), και ερύθημα (0,5%) (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν υπήρξαν δερματικές αντιδράσεις Βαθμού 4 ή Βαθμού 5. Τρεις (3) ασθενείς (1,4%) διέκοψαν οριστικά το Zynlonta λόγω δερματικών αντιδράσεων Βαθμού 1-2, ενώ κανένας ασθενής δεν διέκοψε οριστικά το Zynlonta λόγω βαριάς μορφής δερματικής αντίδρασης. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση αντιδράσεων φωτοευαισθησίας Βαθμού 3 ήταν 32,0 ημέρες και για τις δερματικές αντιδράσεις μη φωτοευαισθησίας Βαθμού 3 ήταν 56,0 ημέρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Zynlonta. Σε κλινικές μελέτες με το Zynlonta, χρησιμοποιήθηκαν από του στόματος και τοπικά κορτικοστεροειδή και αντικνησμών θεραπεία για την αντιμετώπιση των δερματικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας

Παθολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας βαθμού βαρύτητας ≥ 3 παρουσιάστηκαν στο 19,5% των ασθενών, με βαθμούς 3 ή 4 γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT) αυξημένη στο 17,2% των ασθενών. Η αύξηση της GGT οδήγησε σε καθυστέρηση της δόσης, μείωση της δόσης και απόσυρση της θεραπείας στο 17,7%, το 3,3% και το 8,8% των ασθενών, αντίστοιχα. Βαθμού 3 αλανινική αμινοτρανσφεράση αυξημένη παρουσιάστηκε στο 2,8%, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη στο 1,4% και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη στο 0,9% των ασθενών. Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος παρατηρήθηκε στο 2,8% των ασθενών με βαθμό 3 να παρουσιάζεται στο 1,4% των ασθενών.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου έχουν προσδιοριστεί από τις αναφορές μετά την κυκλοφορία του Zynlonta. Λόγω του ότι αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται οικειοθελώς από έναν πληθυσμό ακαθόριστου μεγέθους, δεν είναι πάντα δυνατή η αξιόπιστη εκτίμηση της συχνότητάς τους ή η θεμελίωση αιτιώδους σχέσης με την έκθεση στο φάρμακο.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: τελαγγειεκτασία, φυσαλίδα, εξάνθημα φυσαλιδώδες (συχνότητα μη γνωστή).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Θα πρέπει να εφαρμόζονται συμπτωματική θεραπεία και τυπικά μέτρα υποστηρικτικής φροντίδας για τη διαχείριση τυχόν παρατηρηθείσας τοξικότητας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου, άλλα μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου, κωδικός ATC: L01FX22

Μηχανισμός δράσης

Η λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη είναι ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου (ADC) που στοχεύει την CD19. Το τμήμα του μονοκλωνικού IgG1 κάππα αντισώματος δεσμεύεται στην ανθρώπινη CD19, μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εκφράζεται στην επιφάνεια των κυττάρων της B σειράς. Το μικρομοριακό τμήμα είναι η SG3199, ένα διμερές PBD και αλκυλιούνται παράγοντα.

Αφού δεσμευτεί στην CD19, η λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη εσωτερικεύεται και ακολουθεί η απελευθέρωση της SG3199 μέσω πρωτεολυτικής διάσπασης. Η απελευθερωμένη SG3199 δεσμεύεται στη μικρή αύλακα του DNA και σχηματίζει υψηλής κυτταροτοξικότητας διακλωνικές διασυνδέσεις DNA, επάγοντας στη συνέχεια τον κυτταρικό θάνατο.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η υψηλότερη έκθεση στην λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη στον Κύκλο 1 συσχετίστηκε με υψηλότερη αποτελεσματικότητα στο εύρος δόσης 0,015-0,2 mg/kg (0,1 έως 1,33 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση). Η υψηλότερη έκθεση στην λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη στον Κύκλο 1 συσχετίστηκε με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού ≥ 2 , συμπεριλαμβανομένων ανεπιθύμητων ενεργειών στο δέρμα και τα νύχια, ανωμαλιών στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας και αυξημένης γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογική αξιολόγηση

Στη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση των 0,15 mg/kg κατά τη διάρκεια του Κύκλου 1 και του Κύκλου 2, η λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη δεν προκαλεί μεγάλες μέσες αυξήσεις (δηλ. > 20 msec) στο διάστημα QTc.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Zynlonta αξιολογήθηκε στην ADCT-402-201 (LOTIS-2), μια ανοικτή επισημάνση, μονού σκέλους μελέτη σε 145 ενήλικους ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL) μετά από τουλάχιστον 2 προηγούμενα συστηματικά θεραπευτικά σχήματα. Η μελέτη δεν συμπεριλάμβανε ασθενείς με ογκώδη νόσο (οριζόμενη ως η ύπαρξη οποιουδήποτε όγκου ≥ 10 cm στη μεγαλύτερη διάσταση), λόγω του χαμηλότερου ποσοστού ανταπόκρισης, και ενεργό λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι

ασθενείς λάμβαναν Zynlonta 0,15 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες για 2 κύκλους και, στη συνέχεια, 0,075 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες για τους επόμενους κύκλους. Οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία για 1 έτος, ή για μεγαλύτερο διάστημα εάν αποκόμιζαν κλινικό όφελος, ή έως την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Μεταξύ των 145 ασθενών που λάμβαναν Zynlonta, ο διάμεσος αριθμός κύκλων ήταν 3 (εύρος 1 έως 26), με το 60% να λαμβάνει τρεις ή περισσότερους κύκλους και το 34% να λαμβάνει πέντε ή περισσότερους κύκλους. Δώδεκα (12) ασθενείς υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων αμέσως μετά τη θεραπεία με το Zynlonta.

Αναφορικά με τους 145 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, η διάμεση ηλικία ήταν τα 66 έτη (εύρος 23 έως 94), ενώ το 14% ήταν 75 ετών και άνω, το 59% ήταν άνδρες, και το 94% είχε κατάσταση απόδοσης σύμφωνα με τη Συνεργατική ογκολογική ομάδα ανατολικών πολιτειών των ΗΠΑ (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) της τάξης του 0 έως 1. Η φυλή αναφέρθηκε στο 97% των ασθενών. Εξ αυτών των ασθενών, το 90% ήταν λευκοί, το 3% ήταν μαύροι και το 2% ήταν ασιατές. Η διάγνωση ήταν DLBCL χωρίς ειδικά χαρακτηριστικά (NOS) στο 88% (συμπεριλαμβανομένου 20% με DLBCL από λέμφωμα χαμηλού βαθμού κακοήθειας) και λέμφωμα από B-κύτταρα υψηλού βαθμού κακοήθειας στο 7%. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 3 (εύρος 2 έως 7). Το 43% των ασθενών έλαβε 2 προηγούμενες θεραπείες ενώ το 24% έλαβε 3 προηγούμενες θεραπείες και το 32% έλαβε πάνω από 3 προηγούμενες θεραπείες. Το 63% είχε ανθεκτική νόσο, το 17% είχε προηγούμενη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων και το 9% είχε προηγούμενη θεραπεία T-λεμφοκυττάρων που φέρουν χιμερικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR).

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) όπως αξιολογήθηκε από την Ανεξάρτητη εξεταστική επιτροπή (IRC) με χρήση των κριτηρίων Lugano του 2014 (Πίνακας 3). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 7,8 μήνες (εύρος 0,3 έως 31).

Πίνακας 3: Στοιχεία αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Zynlonta N = 145
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης από την IRC ^a , (95% CI)	48,3% (39,9, 56,7)
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (95% CI)	24,8% (18,0, 32,7)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση (εύρος), μήνες	1,3 (1,1, 8,1)
Διάρκεια συνολικής ανταπόκρισης	N = 70
Διάμεση (95% CI), μήνες	13,4 (6,9, ME)
CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ME = μη εκτιμήσιμο ^a IRC = ανεξάρτητη εξεταστική επιτροπή με χρήση των κριτηρίων Lugano του 2014	

Ανοσογονικότητα

Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσοαπάντησης στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με λονκαστουξιμάμπη τειρίνη. Στη μελέτη ADCT-402-201 (LOTIS-2), 0 από τους 134 ασθενείς είχαν θετικό αποτέλεσμα εξέτασης για αντισώματα έναντι της λονκαστουξιμάμπης τειρίνης μετά τη θεραπεία.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Από τους 145 ασθενείς με λέμφωμα από μεγάλα B-κύτταρα οι οποίοι έλαβαν Zynlonta στη μελέτη ADCT-402-201 (LOTIS-2), το 55% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Σε γενικές γραμμές δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ αυτών των ασθενών και νεότερων ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Zynlonta σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του μη Hodgkin λεμφώματος από Β-κύτταρα (B-NHL) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η έκθεση στην λονκαστουξιμάμπη τεισιρίνη στην εγκεκριμένη συνιστώμενη δοσολογία στον Κύκλο 2 και σε σταθερή κατάσταση παρατίθεται στον Πίνακα 4. Η τιμή C_{max} της λονκαστουξιμάμπης τεισιρίνης σε σταθερή κατάσταση ήταν 39,0% χαμηλότερη από την τιμή C_{max} μετά τη δεύτερη δόση. Ο χρόνος έως την επίτευξη σταθερής κατάστασης ήταν περίπου 15 εβδομάδες.

Πίνακας 4: Παράμετροι έκθεσης στη λονκαστουξιμάμπη τεισιρίνη

Χρόνος	C_{max} (ng/ml)	AUC_{tau} (ng • ημέρα/ml)
Κύκλος 2	2 795 (36,4%)	22 082 (46,0%)
Σταθερή κατάσταση	1 705 (31,6%)	16 265 (34,9%)

C_{max} = Μέγιστη προβλεπόμενη συγκέντρωση στον ορό, AUC_{tau} = Περιοχή κάτω από την καμπύλη εντός του διαστήματος χορήγησης δόσεων.

Τα δεδομένα παρουσιάζονται με τη μορφή γεωμετρικού μέσου όρου και συντελεστή μεταβλητότητας (%CV)

Απορρόφηση

Το Zynlonta χορηγείται με τη μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με άλλες οδούς χορήγησης.

Κατανομή

Ο γεωμετρικός μέσος όρος (CV%) του όγκου κατανομής της λονκαστουξιμάμπης τεισιρίνης ήταν 7,14 (22,9%) l.

Μελέτες in vitro

Η SG3199 είναι υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), αλλά όχι και της πρωτεΐνης αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP), του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)1B1, του OATP1B3 ή του οργανικού κατιονικού μεταφορέα (OCT)1.

Η SG3199 δεν αναστέλλει την P-gp, την BCRP, το OATP1B1, το OATP1B3, τον οργανικό ανιοντικό μεταφορέα (OAT)1, OAT3, OCT2, OCT1, την πρωτεΐνη εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE)1, την MATE2-K ή την αντλία απέκκρισης χολικών αλάτων (BSEP) στις κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις μη συζευγμένης SG3199.

Μεταβολισμός/βιομετασχηματισμός

Το τμήμα μονοκλωνικού αντισώματος της λονκαστουξιμάμπης τεισιρίνης αναμένεται να μεταβολιστεί σε μικρά πεπτίδια μέσω καταβολικών οδών. Η μικρομοριακή κυτταροτοξίνη, η SG3199, μεταβολίζεται από το CYP3A4/5 *in vitro*.

Μελέτες in vitro

Ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP): Η SG3199 δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4/5 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις μη δεσμευμένης SG3199.

Αποβολή

Ο γεωμετρικός μέσος όρος (CV%) κάθαρσης της λονκαστουξιμάμπης τεισιρίνης μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου από τα 0,34 l/ημέρα (53,2%) μετά από μία μόνο δόση στα 0,26 l/ημέρα (37,2%) στη σταθερή κατάσταση. Ο μέσος (τυπική απόκλιση) χρόνος ημιζωής της λονκαστουξιμάμπης τεισιρίνης ήταν 15,8 (6,26) ημέρες στον Κύκλο 1 και 20,5 (5,72) ημέρες σε σταθερή κατάσταση.

Απέκκριση

Οι κύριες οδοί αποβολής της SG3199 δεν έχουν μελετηθεί στον άνθρωπο. Δεδομένα που συλλέχθηκαν σε ένα ζωικό μοντέλο (αρουραίος) υποδεικνύουν ελάχιστη νεφρική απέκκριση. Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα.

Ειδιοί πληθυσμοί

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της λονκαστουξιμάμπης τεισιρίνης με βάση την ηλικία (20 - 94 ετών), το φύλο, τη φυλή (λευκή έναντι μαύρης), το σωματικό βάρος (42,1 έως 160,5 kg), την κατάσταση ECOG (0 έως 2) ή την ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{cr} 30 έως < 90 ml/min με χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της λονκαστουξιμάμπης τεισιρίνης στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{cr} 30 έως < 90 ml/min με χρήση της εξίσωσης Cockcroft-Gault) δεν διέφερε σημαντικά από αυτήν σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Για την SG3199, δεδομένα που συλλέχθηκαν σε ένα ζωικό μοντέλο (αρουραίος) υποδεικνύουν ελάχιστη νεφρική απέκκριση. Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη $\leq$ ULN και AST $>$ ULN, ή ολική χολερυθρίνη >1 έως $1,5 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση της μη δεσμευμένης SG3199. Ωστόσο, δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λονκαστουξιμάμπης τεισιρίνης.

Το Zynlonta δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτριας ή βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη $> 1,5 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογένεσης με την λονκαστουξιμάμπη τεισιρίνη ή την SG3199.

Γονοτοξικότητα

Η SG3199 ήταν γονοτοξική σε μια *in vitro* δοκιμασία μικροπυρήνα και μια δοκιμασία χρωμοσωμικών εκτροπών με χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων μέσω μηχανισμού χρωμοσωμικής θραύσης. Αυτά τα αποτελέσματα συνάδουν με τη φαρμακολογική δράση της SG3199 ως παράγοντα ομοιοπολικής διασύνδεσης DNA. Τα αποτελέσματα μιας δοκιμασίας βακτηριακής ανάστροφης μετάλλαξης (δοκιμασία Ames) ήταν ασαφή λόγω κυτταροτοξικότητας.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες με την λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη σε ζώα αναφορικά με την αναπαραγωγική τοξικότητα.

Ωστόσο, το κυτταροτοξικό τμήμα του Zynlonta, η SG3199, η οποία διασυνδέει το DNA, είναι γονοτοξική και τοξική για τα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα, κάτι που υποδεικνύει ότι έχει δυναμικό πρόκλησης τοξικότητας εμβρύου.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες γονιμότητας με τη λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη.

Αποτελέσματα από μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων με ενδοφλέβια χορήγηση της λονκαστουξιμάμπης τεσιρίνης σε πιθήκους *cynomolgus* υποδεικνύουν τη δυνατότητα δυσμενούς επίδρασης στην ανδρική αναπαραγωγική ικανότητα και γονιμότητα. Η χορήγηση λονκαστουξιμάμπης τεσιρίνης σε πιθήκους *cynomolgus* κάθε 3 εβδομάδες στα 0,6 mg/kg για συνολικά 2 δόσεις, ή κάθε 3 εβδομάδες στα 0,3 mg/kg για 13 εβδομάδες για συνολικά 5 δόσεις οδήγησε σε ανεπιθύμητα ευρήματα τα οποία περιλάμβαναν μειωμένο βάρος ή/και μέγεθος των όρχεων και της επιδιδυμίδας, ατροφία των σπερματικών σωληναρίων, εκφύλιση των γεννητικών κυττάρων ή/και μειωμένο περιεχόμενο των επιδιδυμίδων σε σπερματοζωάρια. Η δόση των 0,3 mg/kg σε ζώα οδηγεί σε έκθεση (AUC) η οποία είναι περίπου 3 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση στη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο [MRHD] των 0,15 mg/kg. Τα ευρήματα δεν ήταν αναστρέψιμα στο τέλος της περιόδου ανάρρωσης διάρκειας 12 εβδομάδων μετά από 4 ή 13 εβδομάδες χορήγησης δόσεων.

Τοξικότητες

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων που διενεργήθηκαν σε πιθήκους *cynomolgus*, η ενδοφλέβια χορήγηση λονκαστουξιμάμπης τεσιρίνης συσχετίστηκε με νεφρική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων αυξημένου βάρους των νεφρών και νεφροπάθειας με μεταβλητή αναστρέψιμη φλεγμονή και ίνωση.

Μαύρες δερματικές κηλίδες, οι οποίες σχετίζονταν δυνητικά με φωτοτοξικότητα, παρατηρήθηκαν σε πιθήκους *cynomolgus* και εξακολουθούσαν να είναι παρούσες έπειτα από μια ελεύθερη θεραπείας περίοδο διάρκειας 12 εβδομάδων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική
Πολυσορβικό 20
Σακχαρόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται ούτε να χορηγείται με τη μορφή έγχυσης μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

5 χρόνια

Ανασυσταθέν διάλυμα

Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 4 ώρες στο ψυγείο (2 °C - 8 °C) ή τις 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C - 25 °C), εκτός αν η ανασύσταση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες. Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταθέντος διαλύματος έχει καταδειχθεί για έως και 4 ώρες στο ψυγείο (2 °C - 8 °C) ή 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C - 25 °C).

Αραιωμένο διάλυμα

Από μικροβιολογικής άποψης, το παρασκευασθέν διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στο ψυγείο (2 °C - 8 °C) ή τις 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C - 25 °C), εκτός αν η αραιώση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες. Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του παρασκευασθέντος διαλύματος για έγχυση έχει καταδειχθεί για έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C - 25 °C).

Μη χρησιμοποιείτε το φαρμακευτικό προϊόν αν υπάρχει υπέρβαση των ορίων συνθηκών φύλαξης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο (διαφανές γυαλί τύπου 1) με πώμα εισχώρησης (καουτσούκ με επικάλυψη από teflon), με σφράγιση από αλουμίνιο με πλαστικό αποσπώμενο πώμα το οποίο περιέχει 10 mg λονκαστουξιμάμπης τεσιρίνης. Μέγεθος συσκευασίας ενός φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Γενικές προφυλάξεις

Το Zynlonta περιέχει ένα κυτταροτοξικό τμήμα και θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη χρήση κυτταροτοξικών παραγόντων. Θα πρέπει να εφαρμόζονται διαδικασίες για τον κατάλληλο χειρισμό και απόρριψη αντινεοπλασματικών και κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Θα πρέπει να ακολουθείται κατάλληλη άσηπτη τεχνική κατά τον χειρισμό αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Το ανασυσταθέν προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά και προορίζεται για μία μόνο δόση.

Το Zynlonta πρέπει να υφίσταται ανασύσταση με χρήση στείρου ύδατος για ενέσιμα και να αραιώνεται σε σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης ο οποίος περιέχει 5% γλυκόζη πριν από τη χορήγηση.

Τόσο το ανασυσταθέν διάλυμα όσο και το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση δεν θα πρέπει να καταψύχονται ούτε να εκτίθενται στο άμεσο ηλιακό φως.

Υπολογισμός δόσης

Υπολογίστε τη συνολική απαιτούμενη δόση (mg) με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς και τη συνταγογραφηθείσα δόση (βλ. παράγραφο 4.2).

- Για την επίτευξη της υπολογισθείσας δόσης μπορεί να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια.

Ανασύσταση της κόνεως για πυκνό σκεύασμα

- Πραγματοποιήστε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου κόνεως για πυκνό σκεύασμα χρησιμοποιώντας 2,2 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα με τη ροή του υγρού να κατευθύνεται προς το εσωτερικό τοίχωμα του φιαλιδίου για να λάβετε τελική συγκέντρωση 5 mg/ml.
- Στροβιλίστε απαλά το φιαλίδιο μέχρι ότου η κόνις να διαλυθεί πλήρως. Μην ανακινείτε.
- Επιθεωρήστε το ανασυσταθέν διάλυμα για σωματίδια και χρωματική αλλοίωση. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές ως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. Μην το χρησιμοποιείτε αν το ανασυσταθέν διάλυμα είναι αποχρωματισμένο, θολό ή περιέχει ορατά σωματίδια.
- Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο φιαλίδιο μετά την ανασύσταση εάν έχει γίνει υπέρβαση του συνιστώμενου χρόνου φύλαξης.

Αραίωση σε σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης

- Αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος από το φιαλίδιο με χρήση αποστειρωμένης σύριγγας. Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα που απομένει στο φιαλίδιο.
- Προσθέστε τον υπολογισμένο όγκο δόσης του ανασυσταθέντος διαλύματος του Zynlonta σε έναν σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης των 50 ml που περιέχει **5% γλυκόζη**.
- Αναμείξτε απαλά τον σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης αναστρέφοντας αργά τον σάκο. Μην ανακινείτε.
- Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ του Zynlonta και των σάκων ενδοφλέβιας έγχυσης με υλικά που έρχονται σε επαφή με το προϊόν όπως πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυολεφίνη (PO) και PAB (συμπολυμερές αιθυλενίου και προπυλενίου).
- Το Zynlonta πρέπει να χορηγείται με χρήση αποκλειστικής γραμμής έγχυσης η οποία διαθέτει ένα αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης ενδιάμεσο ή πρόσθετο φίλτρο (μεγέθους πόρων 0,2 ή 0.22 μικρόμετρων) και καθετήρα.

Απόρριψη

Το Zynlonta προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1695/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Δεκεμβρίου 2022
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13 Νοεμβρίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

BSP Pharmaceuticals S.p.A
Via Appia Km 65,561
04013 Latina Scalo (LT)
Ιταλία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Norra Stationsgatan 93
113 64 Stockholm
Σουηδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από την κυκλοφορία του Zynlonta σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του υλικού ελαχιστοποίησης

φωτοτοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής, καθώς και οποιονδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική αρμόδια αρχή.

Ένα πρόσθετο υλικό ελαχιστοποίησης κινδύνου έχει στόχο να μειώσει τον κίνδυνο αντιδράσεων φωτοευαισθησίας.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Zynlonta, το παρακάτω υλικό ελαχιστοποίησης κινδύνου θα διατεθεί σε όλους τους επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το Zynlonta και σε όλους τους ασθενείς που αναμένεται να λάβουν το Zynlonta:

- Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς
 - Κάρτες προειδοποίησης ασθενούς παρέχονται στους συνταγογράφοντες ιατρούς του Zynlonta προς διανομή στους ασθενείς που λαμβάνουν το Zynlonta (λονκαστουξιμάμπη τεισιρίνη) για το υποτροπιάζον ή ανθεκτικό διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL) ή το λέμφωμα από Β-κύτταρα υψηλού βαθμού κακοήθειας (HGBL)
 - Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν πάντοτε μαζί τους αυτήν την κάρτα, η οποία παρέχει τις εξής ουσιώδους σημασίας πληροφορίες ασφάλειας στους ασθενείς:
 - Η θεραπεία με το Zynlonta μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αντιδράσεων φωτοευαισθησίας στους ασθενείς
 - Τα σημεία και συμπτώματα των αντιδράσεων φωτοευαισθησίας
 - Οδηγίες για την αποφυγή της έκθεσης στο άμεσο και το έμμεσο ηλιακό φως και για επικοινωνία με επαγγελματία υγείας όταν εμφανιστεί οποιοδήποτε δερματικό εξάνθημα
 - Ένα προειδοποιητικό μήνυμα για τους επαγγελματίες υγείας που παρακολουθούν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή, συμπεριλαμβανομένου υπό συνθήκες έκτακτης ανάγκης, ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί το Zynlonta

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της λονκαστουξιμάμπης τεισιρίνης στη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL) και λέμφωμα από Β-κύτταρα υψηλού βαθμού κακοήθειας (HGBL), έπειτα από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα της μελέτης ADCT-402-311 (LOTIS 5), μιας μελέτης Φάσης 3 για τη σύγκριση της λονκαστουξιμάμπης τεισιρίνης σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη (Lonca R) έναντι ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL.	Q4/2027

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zynlonta 10 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 mg λονκαστουξιμάμπης τεσιρίνης.
Μετά την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 5 mg λονκαστουξιμάμπης τεσιρίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική, πολυσορβικό 20, σακχαρόζη

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.
Μία μόνο χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό
Μην ανακινείτε.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1695/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Zynlonta 10 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IV μετά από ανασύσταση και αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

10 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κυτταροτοξικό

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Zynlonta 10 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zynlonta και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Zynlonta
3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Zynlonta
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zynlonta
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zynlonta και ποια είναι η χρήση του

Το Zynlonta είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη.

Το Zynlonta χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με ένα συγκεκριμένο τύπο καρκίνου που λέγεται **διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B-κύτταρα (DLBCL)**, το οποίο:

- επανήλθε (υποτροπίασε) μετά από δύο ή περισσότερες θεραπείες ή
- δεν ανταποκρίθηκε σε προηγούμενη θεραπεία (ανθεκτικό).

Το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B-κύτταρα είναι ένας καρκίνος που αναπτύσσεται από ένα είδος λευκού αιμοσφαίριου που λέγεται B-λεμφοκύτταρο (λέγεται και B-κύτταρο).

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Zynlonta ή εάν αναρωτιέστε γιατί σας συνταγογραφήθηκε αυτό το φάρμακο.

Πώς δρα το Zynlonta;

Η λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη αποτελείται από 2 μέρη: ένα αντίσωμα (ένα είδος πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει και να προσκολλάται σε έναν συγκεκριμένο στόχο) και έναν κυτταροτοξικό παράγοντα (ένα φάρμακο που μπορεί να σκοτώνει κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των καρκινικών κυττάρων). Το αντίσωμα σε αυτό το φάρμακο έχει σχεδιαστεί ώστε να προσκολλάται στην CD19, μια πρωτεΐνη που υπάρχει στην επιφάνεια των B-κυττάρων. Όταν το αντίσωμα δεσμευτεί σε αυτά τα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των καρκινικών κυττάρων, το φάρμακο εισέρχεται στα κύτταρα και τα σκοτώνει.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Zynlonta

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Zynlonta σε περίπτωση **αλλεργίας** στη **λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη** ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα **συστατικά** αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Zynlonta, εάν:

- έχετε ή είχατε πρόσφατα **ενεργό λοίμωξη**
- έχετε **προβλήματα στο συκώτι**, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (ίκτερος). Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- είστε **έγκυος ή σχεδιάζεται να μείνετε έγκυος**. Το Zynlonta μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας (βλ. παράγραφο «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα» για περισσότερες πληροφορίες).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σε περίπτωση που παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων που μπορούν να προκαλέσουν τον θάνατο, έχουν εμφανιστεί σε άτομα που υποβάλλονταν σε θεραπεία με το Zynlonta. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας** εάν έχετε νέα ή επιδεινούμενα σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης, τα οποία παρατίθενται στην παράγραφο 4, στην ενότητα «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες».

Κατακράτηση υγρών

Ο οργανισμός σας μπορεί να κάνει κατακράτηση υπερβολικής ποσότητας υγρών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zynlonta. Αυτό μπορεί να είναι σοβαρό. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας** εάν έχετε οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα κατακράτησης υγρών, τα οποία παρατίθενται στην παράγραφο 4, στην ενότητα «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες». Ο γιατρός σας θα σας δώσει κατάλληλη θεραπεία για την κατακράτηση υγρών. Αν έχετε σοβαρό οίδημα, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία έως ότου υποχωρήσει το οίδημα.

Χαμηλοί αριθμοί αιμοσφαιρίων (αιμοπετάλια, ερυθρά αιμοσφαίρια και λευκά αιμοσφαίρια)

Τα χαμηλά επίπεδα ορισμένων αιμοσφαιρίων (χαμηλοί αριθμοί αιμοσφαιρίων) μπορεί να είναι σοβαρά ή βαριάς μορφής. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα παρακολουθεί τους αριθμούς των αιμοσφαιρίων σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zynlonta. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας** εάν έχετε οποιαδήποτε σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, τα οποία παρατίθενται στην παράγραφο 4, στην ενότητα «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες». Οι χαμηλοί αριθμοί αιμοσφαιρίων μπορεί να οφείλονται για τη λοίμωξη.

Δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις έχουν εμφανιστεί σε άτομα που υποβάλλονταν σε θεραπεία με το Zynlonta. Η έκθεση στο ηλιακό φως (συμπεριλαμβανομένου μέσω των παραθύρων του σπιτιού ή του αυτοκινήτου) μπορεί να προκαλέσει βαριάς μορφής ηλιακό έγκαυμα. Είναι σημαντικό να φοράτε αντηλιακό και κατάλληλο ρουχισμό για να διασφαλίσετε ότι δεν θα πάθετε ηλιακό έγκαυμα.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε νέες ή επιδεινούμενες βαριάς μορφής δερματικές αντιδράσεις. Τα σημεία και συμπτώματα παρατίθενται στην παράγραφο 4, στην ενότητα «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ή νεαρά άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη χρήση του σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Zynlonta

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να **πάρτε άλλα φάρμακα**.

Αντισύλληψη (άνδρες και γυναίκες)

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zynlonta και για 10 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Οι άνδρες με συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zynlonta, και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά την τελευταία δόση. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με την αποτελεσματική αντισύλληψη.

Κύηση

Θα πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος εάν παίρνετε αυτό το φάρμακο. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι είστε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zynlonta. Ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει τεστ εγκυμοσύνης πριν ξεκινήσει τη θεραπεία με το Zynlonta.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά την τελευταία δόση. Δεν είναι γνωστό αν το Zynlonta περνά στο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα

Το Zynlonta **μπορεί να προκαλέσει προβλήματα γονιμότητας στους άνδρες**, κάτι που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα τεκνοποίησής τους. Μπορείτε να ζητήσετε συμβουλή για τον τρόπο διατήρησης σπερματοζωαρίων πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περισσότερες πληροφορίες.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zynlonta δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Αν εμφανίσετε αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση ή αν αισθάνεστε κούραση, αδυναμία ή ζάλη (βλ. παράγραφο 4) μην οδηγείτε, μην κάντε ποδηλασία και μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα έως ότου αισθανθείτε καλύτερα.

Βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Zynlonta

Το Zynlonta χορηγείται υπό την εποπτεία ενός γιατρού με εμπειρία στη χορήγηση τέτοιων θεραπειών. Χορηγείται **μέσα σε μια φλέβα** με ενστάλλαξη (έγχυση) **μέσα σε διάστημα 30 λεπτών**.

Η δόση αυτού του φαρμάκου εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος. Η συνήθης δόση έναρξης είναι 0,15 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους.

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τη συνιστώμενη δόση σε κάθε κύκλο θεραπείας.

Συνιστώμενη δόση	Κύκλος
0,15 mg ανά kg κάθε 21 ημέρες	1 ^{ος} κύκλος
0,15 mg ανά kg κάθε 21 ημέρες	2 ^{ος} κύκλος
0,075 mg ανά kg κάθε 21 ημέρες	3 ^{ος} κύκλος και μετά

Ο γιατρός σας μπορεί να χαμηλώσει τη δόση σας αν εμφανίσετε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Λήψη δεξαμεθαζόνης με το Zynlonta

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Zynlonta, θα σας χορηγείται και ένα άλλο φάρμακο που λέγεται δεξαμεθαζόνη για να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν ως αποτέλεσμα της θεραπείας.

Θα σας χορηγούνται 4 mg δεξαμεθαζόνης είτε από το στόμα είτε στη φλέβα σας δύο φορές την ημέρα για τρεις μέρες, ξεκινώντας την ημέρα πριν από τη λήψη της θεραπείας με το Zynlonta.

Αν δεν λάβετε δεξαμεθαζόνη την ημέρα πριν από τη θεραπεία σας, τότε πρέπει να σας χορηγηθεί τουλάχιστον 2 ώρες πριν σας χορηγηθεί το Zynlonta.

Πόσο συχνά θα σας χορηγείται Zynlonta

Το Zynlonta χορηγείται συνήθως κάθε 3 εβδομάδες (την ημέρα 1 ενός κύκλου 21 ημερών).

- Ο γιατρός σας θα σας χορηγεί φάρμακα πριν από κάθε έγχυση για να μειώσει την πιθανότητα να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει τη θεραπεία σας, να καθυστερήσει τη θεραπεία σας ή να αλλάξει τη δόση σας του Zynlonta αν εμφανίσετε βαριές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- Ο γιατρός σας θα σας κάνει τακτικά εξετάσεις αίματος για να ελέγχει για τυχόν ύπαρξη ανεπιθύμητων ενεργειών του Zynlonta.
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσους κύκλους θεραπείας χρειάζεστε.

Εάν σας δοθεί μεγαλύτερη δόση Zynlonta από την κανονική

Δεδομένου ότι η έγχυση χορηγείται από τον γιατρό σας ή από άλλο κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό, είναι απίθανο να υπάρξει υπερδοσολογία. Αν λάβετε κατά λάθος υπερβολική ποσότητα φαρμάκου, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί και θα σας δώσει επιπλέον θεραπεία, κατά περίπτωση.

Εάν παραλείψετε μια δόση του Zynlonta

Εάν παραλείψετε μια δόση του Zynlonta, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό. Μπορεί να χρειαστεί να επαναπρογραμματίσετε τη λήψη της επόμενης προγραμματισμένης δόσης για να διασφαλιστεί ότι θα χορηγηθεί 21 ημέρες μετά τη χορήγηση της παραλειφθείσας δόσης. Το διάστημα των 21 ημερών μεταξύ των δόσεων πρέπει να τηρηθεί.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Zynlonta

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε τη θεραπεία πρόωρα χωρίς να συζητήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Η θεραπεία για το λέμφωμα με το Zynlonta συνήθως απαιτεί μια σειρά εγχύσεων. Ο αριθμός των εγχύσεων που θα λάβετε θα εξαρτηθεί από το πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία. Ως εκ τούτου, ακόμα και αν δείτε ότι τα συμπτώματά σας βελτιώνονται, θα πρέπει να συνεχίζετε να παίρνετε το Zynlonta έως ότου ο γιατρός σας να αποφασίσει ότι πρέπει να διακοπεί το φάρμακό σας. Εάν η θεραπεία σταματήσει υπερβολικά νωρίς, τα συμπτώματά σας μπορεί να επανεμφανιστούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με αυτό το φάρμακο:

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων που μπορούν να προκαλέσουν τον θάνατο, έχουν εμφανιστεί σε άτομα που υποβάλλονταν σε θεραπεία με το Zynlonta. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας** σε περίπτωση που παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα:

- πυρετό
- ρίγη
- συμπτώματα παρόμοια με της γρίπης (βήχας, κόπωση ή αδυναμία και πόνοι στο σώμα)
- βαριάς μορφής πονοκέφαλο
- κοψίματα ή εκδορές που είναι κόκκινα, ζεστά, πρησμένα ή επώδυνα

Κατακράτηση υγρών

Ο οργανισμός σας μπορεί να κάνει κατακράτηση υπερβολικής ποσότητας υγρών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zynlonta. Αυτό μπορεί να είναι σοβαρό. Μπορεί να εμφανίσετε οίδημα σε διάφορα σημεία του σώματός σας, συμπεριλαμβανομένων των χεριών, των ποδιών (πολύ συχνές) και της κοιλιάς σας (συχνές) ή γύρω από εσωτερικά όργανα όπως η καρδιά (συχνές) και οι πνεύμονές σας (πολύ συχνές).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σε περίπτωση που παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα:

- πόνος στον θώρακα (συχνές)
- δυσκολία στην αναπνοή (πολύ συχνές)
- οίδημα σε οποιοδήποτε μέρος του σώματός σας (πολύ συχνές)

Χαμηλός αριθμός αιμοσφαιρίων

Οι χαμηλοί αριθμοί αιμοσφαιρίων (πολύ συχνές) μπορεί να είναι σοβαροί ή βαριάς μορφής. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα παρακολουθεί τους αριθμούς των αιμοσφαιρίων σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zynlonta. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας** σε περίπτωση που παρατηρήσετε τυχόν μελάνιασμα ή αιμορραγία, ή οποιαδήποτε από τα παραπάνω σημεία και συμπτώματα των λοιμώξεων.

Δερματικές αντιδράσεις

Δερματικές αντιδράσεις (συχνές) έχουν εμφανιστεί σε άτομα που υποβάλλονταν σε θεραπεία με το Zynlonta. Ορισμένες από αυτές μπορεί να είναι σοβαρές. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας** εάν εμφανίσετε νέες ή επιδεινούμενες βαριάς μορφής δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των εξής:

- ευαισθησία στο ηλιακό φως, συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων που μοιάζουν με ηλιακό έγκαυμα, όπως ξεφλούδισμα και ερεθισμό του δέρματος μετά από την έκθεση στο φως
- εξάνθημα με φαγούρα
- φουσκάλες στο δέρμα
- σκουρόχρωμες κηλίδες στο δέρμα
- ερεθισμό, οίδημα, πόνο ή/και βλάβη του δέρματος στο σημείο της ένεσης.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές : μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- κούραση και χλωμό δέρμα
- μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος που δείχνουν:
 - ο χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων, που είναι ένας τύπος αιμοσφαιρίων που καταπολεμά τις λοιμώξεις, ορισμένες φορές με πυρετό
 - ο χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων που μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία και μωλωπισμό
 - ο προβλήματα στο συκώτι
- απώλεια όρεξης
- ναυτία ή εμετός
- διάρροια
- πόνο στο στομάχι
- δυσκοιλιότητα
- κοκκίνισμα του δέρματος
- εξάνθημα
- φαγούρα.

Συχνές: μπορεί να εμφανιστούν έως σε 1 στα 10 άτομα

- λοίμωξη των πνευμόνων συμπεριλαμβανομένης της βρογχίτιδας ή της πνευμονίας
- βαριά λοίμωξη σε όλο τον οργανισμό (σήψη)
- λοίμωξη της μύτης και του φάρυγγα
- εξάνθημα χαρακτηριζόμενο από μια επίπεδη, κόκκινη περιοχή στο δέρμα η οποία είναι καλυμμένη με μικρά εξογκώματα

- πόνος στους μυς
- πόνος στις αρθρώσεις
- πόνος στην πλάτη και τον αυχένα
- πόνος στους βραχίονες και τα πόδια
- έλλειψη ενέργειας.

Όχι συχνές: μπορεί να εμφανιστούν σε λιγότερα από 1 στα 100 άτομα

- δερματικά εξογκώματα γεμάτα πύο
- δυσφορία στα άκρα
- δυσφορία στους μύες και τα οστά
- φλεγμονή της μεμβράνης γύρω από την καρδιά.

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- ευρυαγγείες (σπασμένα αιμοφόρα αγγεία που βρίσκονται κοντά στην επιφάνεια του δέρματος)
- φυσαλίδες
- εξάνθημα που αποτελείται από μικροσκοπικές έως μικρές φυσαλίδες γεμάτες υγρό

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zynlonta

Το Zynlonta θα φυλάσσεται από τον γιατρό και τον φαρμακοποιό στο νοσοκομείο ή κλινική όπου υποβάλλεστε σε θεραπεία.

Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας είναι υπεύθυνος για τη φύλαξη αυτού του φαρμάκου και για τη σωστή απόρριψη τυχόν μη χρησιμοποιημένου προϊόντος. Οι παρακάτω πληροφορίες προορίζονται για επαγγελματίες υγείας.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

Τόσο το ανασυσταθέν διάλυμα όσο και το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση δεν θα πρέπει να καταψύχονται ούτε να εκτίθενται στο άμεσο ηλιακό φως.

Το Zynlonta είναι ένα κυτταροτοξικό φάρμακο. Πρέπει να ακολουθούνται οι εφαρμοστέες διαδικασίες ειδικού χειρισμού και απόρριψης.

Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας έχουν την ευθύνη για την ορθή απόρριψη τυχόν μη χρησιμοποιημένης ποσότητας του Zynlonta. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zynlonta

- Η **δραστική ουσία** είναι η λονκαστουξιμάμπη τεσιρίνη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 mg λονκαστουξιμάμπης τεσιρίνης. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 5 mg λονκαστουξιμάμπης τεσιρίνης.
- Τα **άλλα συστατικά** είναι: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική, πολυσορβικό 20, σακχαρόζη.

Εμφάνιση του Zynlonta και περιεχόμενα της συσκευασίας

Αυτό το φάρμακο είναι μια λευκή έως υπόλευκη λυοφιλιωμένη κόνις, η οποία έχει συμπαγή όψη (πλάκα). Περιέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο και προορίζεται για μία μόνο χρήση. Η κόνις πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί πριν από την έγχυση.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Σουηδία

Παρασκευαστής

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Norra Stationsgatan 93
113 64 Stockholm
Σουηδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους» Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Θα πρέπει μελετάται το ενδεχόμενο εφαρμογής διαδικασιών για τον κατάλληλο χειρισμό και απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Ανασύσταση της κόνεως για πυκνό σκεύασμα

- Πραγματοποιήστε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου κόνεως για πυκνό σκεύασμα χρησιμοποιώντας 2,2 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα με τη ροή του υγρού να κατευθύνεται προς το εσωτερικό τοίχωμα του φιαλιδίου για να λάβετε τελική συγκέντρωση 5 mg/ml.
- Στροβιλίστε απαλά το φιαλίδιο μέχρι ότου η κόνις να διαλυθεί πλήρως. Μην ανακινείτε.

- Επιθεωρήστε το ανασυσταθέν διάλυμα για σωματίδια και χρωματική αλλοίωση. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές ως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. Μην το χρησιμοποιείτε αν το ανασυσταθέν διάλυμα είναι αποχρωματισμένο, θολό ή περιέχει ορατά σωματίδια.
- Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο φιαλίδιο μετά την ανασύσταση εάν έχει γίνει υπέρβαση του συνιστώμενου χρόνου φύλαξης.

Αραίωση σε σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης

- Αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος από το φιαλίδιο με χρήση αποστειρωμένης σύριγγας. Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα που απομένει στο φιαλίδιο.
- Προσθέστε τον υπολογισμένο όγκο δόσης του ανασυσταθέντος διαλύματος του Zynlonta σε έναν σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης των 50 ml που περιέχει **5% γλυκόζη**.
- Αναμείξτε απαλά τον σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης αναστρέφοντας αργά τον σάκο. Μην ανακινείτε.
- Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ του Zynlonta και των σάκων ενδοφλέβιας έγχυσης με υλικά που έρχονται σε επαφή με το προϊόν όπως πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυολεφίνη (PO) και PAB (συμπολυμερές αιθυλενίου και προπυλενίου).
- Το Zynlonta πρέπει να χορηγείται με χρήση αποκλειστικής γραμμής έγχυσης η οποία διαθέτει ένα αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης ενδιάμεσο ή πρόσθετο φίλτρο (μεγέθους πόρων 0,2 ή 0.22 μικρόμετρων) και καθετήρα.

Ανασυσταθέν διάλυμα

Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 4 ώρες στο ψυγείο (2 °C - 8 °C) ή τις 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C - 25 °C), εκτός αν η ανασύσταση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες. Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταθέντος διαλύματος έχει καταδειχθεί για έως και 4 ώρες στο ψυγείο (2 °C - 8 °C) ή 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C - 25 °C).

Αραιωμένο διάλυμα

Από μικροβιολογικής άποψης, το παρασκευασθέν διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στο ψυγείο (2 °C - 8 °C) ή τις 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C - 25 °C), εκτός αν η αραίωση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες. Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του παρασκευασθέντος διαλύματος για έγχυση έχει καταδειχθεί για έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C - 25 °C).