

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zynlonta 10 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg lonkasztuximab-tezirint tartalmaz a por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz injekciós üvegenként.

5 mg lonkasztuximab-tezirint tartalmaz feloldás után milliliterenként.

A lonkasztuximab-tezirin CD19-irányított antitestből és alkilezőszerből álló konjugátum, mely egy humanizált IgG1-kappa monoklonális antitestből áll – amit rekombináns DNS-technológiával kínaihörsög-ováriumban állítottak elő –, amit egy proteáz által hasítható valin-alanin-linker révén SG3199-hez kapcsoltak, amely egy pirrolbenzodiazepin- (PBD) dimer citotoxikus alkilezőszer. A linkerhez csatolt SG3199 megjelölése SG3249, amely tezirin néven is ismert.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér-törféher színű liofilizált por, korongszerű megjelenéssel, amely összeállt állagú.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zynlonta monoterápiaként relabált vagy refrakter diffúz nagy B-sejtes limfómában (DLBCL) és high-grade B-sejtes limfómában (HGBL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, legalább két szisztémás terápiás kezelés után javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Zynlonta-t kizárólag daganatos betegek diagnosztizálásában és kezelésében jártas egészségügyi szakember felügyelete alatt szabad beadni.

Adagolás

A Zynlonta ajánlott dózisa 0,15 mg/ttkg 21 naponta 2 cikluson át, majd 0,075 mg/ttkg 21 naponta további ciklusokon át, amíg a betegség rosszabbodása vagy elfogadhatatlan toxicitás nem lép fel.

Premedikáció dexametazonnal

A pirrolbenzodiazepinhez (PBD) kapcsolódó toxicitások mérséklésére, amennyiben nem ellenjavallt, 4 mg-os dexametazon adandó be orálisan vagy intravénásan naponta kétszer 3 napon át, a Zynlonta

beadási napját megelőző napon kezdve. Ha a dexametazon adagolását nem kezdik el a Zynlonta előtti napon, az orális vagy intravénás dexametazont legalább 2 órával a Zynlonta beadása előtt kell beadni.

Késve beadott vagy kihagyott adagok

A Zynlonta egy tervezett adagjának a kihagyása esetén azt a lehető leghamarabb kell beadni, és az adagolás ütemezését úgy kell beállítani, hogy megmaradjon az adagok közötti 21 napos időköz.

Dózismódosítás

Hematológiai és nem hematológiai mellékhatások (lásd 4.8 pont) miatti dózismódosítással kapcsolatban olvassa el az alábbi 1. táblázatot.

1. táblázat: A Zynlonta dózisának hematológiai és nem hematológiai mellékhatások miatti módosítása

Mellékhatások	Súlyosság	Dózismódosítás
Hematológiai mellékhatások		
Neutropénia (lásd 4.8 pont)	Abszolút neutrofilszám kisebb mint $1 \times 10^9/l$	Függeszték fel a Zynlonta adagolását, amíg a neutrofilszám vissza nem áll $1 \times 10^9/l$ vagy nagyobb értékre
Trombocitopénia (lásd 4.8 pont)	Vérlemezkeszám kisebb mint 50 000/ μl	Függeszték fel a Zynlonta adagolását, amíg a vérlemezkeszám vissza nem áll 50 000/ μl vagy nagyobb értékre
Nem hematológiai mellékhatások		
Ödéma vagy effúzió (lásd 4.8 pont)	2-es fokú vagy nagyobb	Függeszték fel a Zynlonta adagolását, amíg a toxicitás 1-es vagy az alatti fokúra nem csillapodik
Egyéb mellékhatások (lásd 4.8 pont)	3-as fokú vagy nagyobb	Függeszték fel a Zynlonta adagolását, amíg a toxicitás 1-es vagy az alatti fokúra nem csillapodik

Ha az adagolást a Zynlonta kapcsán fellépő toxicitás miatt 3 hétnél hosszabb ideig halasztják, a soron következő adagokat 50%-kal kell csökkenteni. Ha a toxicitás dóziscsökkentést tesz szükségessé a második 0,15 mg/ttkg-os adagot követően (2. ciklus), a betegnek a 3. ciklushoz való 0,075 mg/ttkg-os adagot kell kapnia.

Ha mellékhatást követő két dóziscsökkentés után a toxicitás ismét fellép, fontolóra kell venni a Zynlonta alkalmazásának a végleges abbahagyását.

Idősek

A ≥ 65 éves betegek esetében a Zynlonta dózisát nem kell módosítani (lásd 5.1 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a Zynlonta dózisát nem kell módosítani (lásd 5.2 pont).

A Zynlonta-t nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő (CLcr 15–29 ml/perc) betegeknél. A súlyos vesekárosodásnak, valamint a végstádiumú vesebetegségnek (akár hemodialízissel, akár anélkül) a lonkasztuximab-tezirin farmakokinetikájára gyakorolt hatása nem ismert. Ezen betegek esetében a lonkasztuximab-tezirin adagolásakor a mellékhatások felismerése érdekében további megfigyelés lehet indokolt.

Az SG3199-cel kapcsolatban egy állatmodell (patkány) esetében gyűjtött adatok minimális vesei kiválasztódásra utalnak. Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre.

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubin \leq normálérték felső határa [ULN], és glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT] $>$ ULN, vagy összbilirubin $>1 - 1,5 \times$ ULN, valamint bármilyen GOT) dózismódosítás nem ajánlott.

A Zynlonta-t nem vizsgálták közepes vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubin $>1,5 \times$ ULN, valamint bármilyen GOT).

A májkárosodásban szenvedő betegek állapotát a mellékhatások esetleges előfordulása miatt ajánlott figyelemmel kísérni.

Gyermekek és serdülők

A lonkasztuximab-tezirin biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 éven aluli serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Zynlonta intravénás alkalmazásra való.

Az infúziót 30 perc alatt, intravénás vezetéken keresztül kell beadni.

A Zynlonta extravazációja irritációval, duzzadással, fájdalommal és/vagy szövetkárosodással járhat, amely súlyos lehet (lásd 4.8 pont). Gyógyszerbeadás során az infúzió beadási helyét figyelni kell a lehetséges szubkután infiltráció miatt.

A Zynlonta feloldását és hígítását aseptikus módszerrel, egészségügyi szakember felügyelete alatt kell végezni. Olyan, kifejezetten arra szolgáló infúziós vezeték használatával kell beadni, amely steril, nem pirogén, kis fehérjekötési hajlamú in-line vagy add-on szűrővel (0,2 vagy 0,22 mikrométeres pórusméret) és katéterrel van felszerelve.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

Ez a gyógyszer egy citotoxikus összetevőt tartalmaz, amely kovalensen kötődik a monoklonális antitesthez (a különleges kezelésre és megsemmisítésre vonatkozó eljárásokat lásd a 6.6 pontban).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Effúzió és ödéma

Zynlonta-val kezelt betegek esetében komoly effúzióról és ödémáról számoltak be (lásd 4.8 pont).

Újonnan fellépő vagy rosszabbodó ödéma vagy effúziók miatt a betegek állapotát figyelemmel kell kísérni. 2-es vagy nagyobb fokú ödémánál vagy effúziónál fel kell függeszteni a Zynlonta adagolását a toxicitás megszűnéséig. Diagnosztikai képalkotó vizsgálatot célszerű fontolóra venni az olyan betegek esetében, akiknél pleurális effúzió vagy perikardiális effúzió tünetei alakulnak ki, mint például az újonnan fellépő vagy rosszabbodott nehézlégzés, mellkasi fájdalom és/vagy hasi duzzanattal vagy

puffadással járó hasüregi folyadékgyülem. Az ödéma, illetve effúziók megfelelő orvosi kezelését biztosítani kell (lásd 4.2 pont).

Mielosuppresszió

A Zynlonta-val való kezelés okozhat komoly vagy súlyos mielosuppressziót; ideértendő a neutropénia, a trombocitopénia és az anémia (lásd 4.8 pont).

A teljes vérképet a Zynlonta minden egyes adagja előtt ellenőrizni kell. A citopéniák szükségessé tehetnek gyakoribb laboratóriumi ellenőrzést és/vagy megszakítást, dóziscsökkentést, illetve a Zynlonta adagolásának az abbahagyását. Ajánlott fontolóra venni profilaktikus granulocitakolónia-stimuláló faktor adását, ha szükséges (lásd 4.2 pont).

Fertőzések

Zynlonta-val kezelt betegek esetében beszámoltak halálos kimenetelű és komoly fertőzésekről, köztük opportunist fertőzésekről (lásd 4.8 pont).

Fertőzésre jellemző újonnan fellépő vagy rosszabbodó jelek, illetve tünetek észlelése érdekében ajánlott a betegek állapotát figyelemmel kísérni. 3-as vagy 4-es fokú fertőzésnél ajánlott felfüggeszteni a Zynlonta adagolását, amíg a fertőzés el nem múlik (lásd 4.2 pont).

Fényérzékenység és bőrreakciók

Zynlonta-val kezelt betegek esetében beszámoltak komoly bőrreakciókról. Zynlonta-val végzett klinikai vizsgálatokban a bőrreakciók kezelésére orális és helyi kortikoszteroidokat, valamint bőrviszketés elleni terápiát alkalmaztak (lásd 4.4 pont).

Ajánlott figyelemmel kísérni a betegek állapotát újonnan fellépő vagy rosszabbodó bőrreakciók, köztük fényérzékenységi reakciók észlelése érdekében. Súlyos (3-as fokú) bőrreakciónál a Zynlonta adagolását fel kell függeszteni a gyógyulásig (lásd 4.2 pont). Célszerű tanácsolni a betegeknek, hogy csökkentsék vagy teljesen kerüljék el a természetes vagy mesterséges napfénynek való kitettséget, beleértve az üveglakokon keresztüli expozíciót is. Célszerű megkérni a beteget, hogy védje a bőrét a napfénytől védőruházat viselésével és/vagy fényvédőkrémek használatával. Ha bőrreakció vagy bőrkiütés alakul ki, fontolóra kell venni a bőrgyógyászati konzultációt (lásd 5.3 pont).

Embriofötális toxicitás

Várandós nőnek történő beadás esetén a Zynlonta embriofötális károsodást okozhat, mert genotoxikus vegyületet (SG3199) tartalmaz, ami hatással van az osztódásban lévő sejtekre.

A várandós nők figyelmét fel kell hívni a magzatra irányuló lehetséges kockázatra.

A fogamzóképes nőknek célszerű tanácsolni, hogy alkalmazzanak megbízható fogamzásgátlást a Zynlonta-val való kezelés alatt és az utolsó adag után még 10 hónapig. Azoknak a férfiaknak, akiknek fogamzóképes partnerük van, azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak megbízható fogamzásgátlást a Zynlonta-val való kezelés alatt és az utolsó adag után még 7 hónapig (lásd 4.6 pont).

Termékenység

Nem klinikai vizsgálatok során a lonkasztuximab-tezirint összefüggésbe hozták heréket érintő toxicitással, vagyis ronthatja a nemzőképességet és a termékenységet (lásd 5.3 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A lonkasztuximab-tezirin, a szabad tezirin, az SG3199 és ezekkel kapcsolatos anyagcseretermékekkel emberek körében nem végeztek interakciós vizsgálatokat.

Klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatások előfordulása nem várható (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Nők

A fogamzóképes nőknek célszerű tanácsolni, hogy alkalmazzanak megbízható fogamzásgátlást a lonkasztuximab-tezirin készítménnyel való kezelés alatt és az utolsó adag után még legalább 10 hónapig.

Férfiak

A genotoxicitás lehetősége miatt azoknak a férfiaknak, akiknek fogamzóképes partnerük van, azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak megbízható fogamzásgátlást a lonkasztuximab-tezirin készítménnyel való kezelés alatt és az utolsó adag után még legalább 7 hónapig.

Terhesség

A lonkasztuximab-tezirin várandós nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Állatokkal nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat a lonkasztuximab-tezirin készítménnyel. Várandós nőnek történő beadás esetén a Zynlonta embriófötális toxicitást okozhat, mert genotoxikus vegyületet (SG3199) tartalmaz, és hatással van az osztódásban lévő sejtekre. A Zynlonta alkalmazása nem ajánlott terhesség során kivéve, ha a nő számára az alkalmazással járó előnyök meghaladják a magzatra irányuló potenciális kockázatot. Fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nők esetében a Zynlonta alkalmazása nem ajánlott.

A Zynlonta adagolásának a megkezdése előtt ajánlott terhességi tesztet csinálni.

Szoptatás

Nincsenek adatok arról, hogy a lonkasztuximab-tezirin vagy az SG3199 jelen lenne az anyatejben, illetve, hogy bármilyen hatást fejtene ki az anyatejjel táplált gyermekekre vagy a tejelválasztásra. Az anyatejjel táplált gyermekekre irányuló kockázat nem zárható ki. A szoptatást fel kell függeszteni a Zynlonta-val való kezelés idejére és az utolsó adagot követően legalább 3 hónapig.

Termékenység

Állatokkal végzett vizsgálatokból származó eredmények arra utalnak, hogy a lonkasztuximab-tezirin ronthatja a férfiak termékenységét (lásd 5.3 pont). Ebből adódóan az ezzel a gyógyszerrel kezelendő férfiaknak célszerű tanácsolni, hogy vegyék fontolóra a kezelés megkezdése előtt a spermiumok konzerválását és tárolását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zynlonta nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban lonkasztuximab-tezirint kapó betegek esetében beszámoltak fáradtságról, ezt ajánlott figyelembe venni vezetés és gépek kezelése esetén.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalója

A lonkasztuximab-tezirin kapcsán a leggyakoribb jelentett mellékhatások a következők voltak: megnövekedett γ -glutamil-transzferáz-szint (35,8%), neutropénia (34,9%), fáradtság (30,2%), anémia (28,8%), trombocitopénia (28,4%), hányinger (26,5%), perifériás ödéma (23,3%), valamint bőrkiütés (20,0%). A leggyakoribb súlyos (legalább 3-as fokú) mellékhatások a következők voltak: neutropénia

(24,2%), megnövekedett γ -glutamil-transzferáz-szint (17,2%), trombocitopénia (15,8%), anémia (11,6%) és fertőzések (9,8%).

A leggyakoribb komoly mellékhatások a következők voltak: lázzal járó neutropénia (3,3%), hasi fájdalom, nehézlégzés és pleurális effúzió (mindegyik 1,9%). A tüdő fertőzések megbetegedését halálos kimenetellel összefüggésbe hozott mellékhatásként azonosították (0,5%).

A kezelés felfüggesztéséhez vezető leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: γ -glutamil-transzferáz megnövekedett szintje (8,8%), perifériás ödéma (2,8%), trombocitopénia (1,9%), pleurális és perikardiális effúzió (mindegyik 1,4%).

A mellékhatások miatti dózismódosítás vagy kezelésmegszakítás gyakorisága 47,4% volt. A dóziscsökkentéshez vezető leggyakoribb mellékhatás a γ -glutamil-transzferáz megnövekedett szintje (3,3%) volt, az adag elhagyásához vezető leggyakoribb mellékhatások pedig a következők voltak: γ -glutamil-transzferáz megnövekedett szintje (17,7%), neutropénia (11,2%) és trombocitopénia (7,9%).

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakorisága 215 relabált vagy refrakter DLBCL-ben szenvedő beteggel végzett vizsgálaton alapul, akik önmagában, intravenás infúzióként, az ajánlott kezdeti dózissal (0,15 mg/ttkg) kaptak Zynlonta-t két monoterápiás vizsgálatban, és akik közül 145 beteg részt vett a II. fázisú pivotális ADCT-402-201 (LOTIS-2) vizsgálatban, és 70 beteg részt vett az I. fázisú vizsgálatban (ADCT-402-101). Ezen betegek esetében a Zynlonta-expozíció mediánja 45 nap volt (tartomány: 1–569 nap).

Egyéb meghatározás hiánya esetén a mellékhatások gyakoriságának az alapja a klinikai vizsgálatokban bármilyen okból tapasztalt nemkívánatos események gyakorisága, ahol egy mellékhatás vonatkozásában az események egy részének a gyógyszertől eltérő oka lehet, például a betegség, egyéb gyógyszerek vagy más, ezektől független okok.

A mellékhatások a MedDRA szervrendszeri kategóriába (SOC, System Organ Class) rendezve szerepelnek, a gyakoriságuk szerinti besorolással, ami lehet: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosság szerinti csökkenő sorrendben szerepelnek.

2. táblázat: A Zynlonta vonatkozásában jelentett mellékhatások relabált vagy refrakter DLBCL-es felnőtt betegek esetében

MedDRA szerinti szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		Tüdőgyulladás ^a (ideértendő a tüdő fertőzések megbetegedése) Felső légúti fertőzés Alsó légúti fertőzés	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anémia Neutropénia Trombocitopénia	Lázzal járó neutropénia	
Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy	Folyadék-visszatartás	Folyadékkal való túltelítettség

MedDRA szerinti szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Letargia	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Perikardiális effúzió	Perikarditisz
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pleurális effúzió Nehézlégzés ^b		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom ^c Hasmenés Hányinger Hányás Székrekedés	Hasüregi folyadékgyülem	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés Viszketés Vörösség	Fényérzékenységi reakció Makulopapuláris bőrkiütés Bőr fokozott pigmentációja Viszkető bőrkiütés Duzzadt arc Hólyagos bőrgyulladás	Pustularis bőrkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Nyakfájás Kéz- vagy lábfej fájdalma Hátfájás Fájdalom a csont- és izomrendszerben Izomfájdalom A mellkas csont- és izomrendszeri fájdalma	Diszkomfortérzés a csont- és izomrendszerben Végtagi diszkomfortérzés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Perifériás ödéma Fáradtság	Arcödéma Asthenia Perifériás duzzanat Duzzanat Nem szív eredetű mellkasi fájdalom	Kiterjedt ödéma Ödéma

MedDRA szerinti szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<p>γ-glutamil-transzferáz megnövekedett szintje</p> <p>Glutamát-oxalacetát-transzamináz megnövekedett szintje</p> <p>Glutamát-piruvát-transzamináz megnövekedett szintje</p> <p>Alkalikus foszfatáz megnövekedett szintje a vérben</p>		
<p>a 5-ös fokú azonosított mellékhatások</p> <p>b Dypnoe, amely magában foglalja a nehézlégzést és a terhelésre jelentkező nehézlégzést</p> <p>c Hasi fájdalom lehet: hasi fájdalom, hasi diszkomfortérzés, alhasi fájdalom, gyomortáji fájdalom</p>			

Kiválasztott mellékhatások leírása

Effúzió és ödéma

Zynlonta-val kezelt betegek esetében előfordult komoly effúzió és ödéma. Legalább 3-as fokú ödéma lépett fel a betegek 5,6%-ánál. 3-as vagy 4-es fokú perikardiális effúzió lépett fel a betegek 1,4%-ánál. 3-as fokú pleurális effúzió lépett fel a betegek 2,8%-ánál, 3-as fokú perifériás ödéma és hasüregi folyadékgyülem a betegek 1,4-1,4%-ánál, valamint 3-as fokú perifériás duzzanat a betegek 0,5%-ánál (lásd 4.4 pont). Effúzió és ödéma a betegek 5,1%-ánál vezetett a kezelés abbahagyásához. Effúzió és ödéma egy esetben sem volt halálos kimenetelű. A legalább 3-as fokú effúzió és ödéma jelentkezési idejének a mediánja 115 nap, illetve 101 nap volt (lásd 4.4 pont).

Mieloszuppresszió

A Zynlonta-val való kezelés súlyos mieloszuppressziót okozhat. 3-as vagy 4-es fokú neutropénia a betegek 24,2%-ánál, 3-as vagy 4-es fokú trombocitopénia 15,8%-ánál, 3-as vagy 4-es fokú anémia a betegek 11,6%-ánál fordult elő. Lázzal járó neutropénia a betegek 3,3%-ánál lépett fel (lásd 4.4 pont). A trombocitopénia és a neutropénia a betegek 1,9%-ánál, illetve 0,5%-ánál vezetett a kezelés abbahagyásához. Anémia miatt egyetlen betegnél sem hagyták abba a kezelést (lásd 4.4 pont). A 3-as vagy 4-es fokú neutropénia, trombocitopénia és anémia jelentkezési idejének a mediánja 36,0 nap, 28,5 nap, illetve 22,0 nap volt (lásd 4.4 pont).

Fertőzések

Zynlonta-val kezelt betegeknél előfordultak halálos kimenetelű és komoly fertőzések, köztük opportunist fertőzések. Legalább 3-as fokú fertőzések a betegek 9,8%-ánál jelentkeztek, mellyel összefüggésben halálos kimenetelű fertőzés a betegek 0,5%-ánál fordult elő (lásd 4.4 pont). A fertőzések a betegek 0,9%-ánál vezettek a kezelés abbahagyásához.

Bőrreakciók

Zynlonta-val kezelt betegeknél súlyos bőrreakciók fordultak elő. 3-as fokú bőrreakciók 3,7%-nál léptek fel; ezek között volt fényérzékenységi reakció (1,4%), bőrkiütés (0,9%), pusztuláris bőrkiütés (0,5%), maculopapularis bőrkiütés (0,5%) és vörösség (0,5%) (lásd 4.4 pont). 4-es fokú és 5-ös fokú bőrreakciók nem voltak. Három (3) betegnél (1,4%) abbahagyták a Zynlonta adagolását 1-es–2-es fokú bőrreakciók miatt; súlyos bőrreakció miatt egy betegnél sem hagyták abba a Zynlonta adagolását.

A jelentkezésig eltelt idő mediánja a 3-as fokú fényérzékenységi reakciók esetében 32,0 nap, a nem fényérzékenységi 3-as fokú bőrreakciók esetében 56,0 nap volt (lásd 4.4 pont).

Zynlonta-val kezelt betegek esetében beszámoltak komoly bőrreakciókról. Zynlonta-val végzett klinikai vizsgálatokban a bőrreakciók kezelésére orális és helyi kortikoszteroidokat, valamint bőrviszketés elleni terápiát alkalmaztak (lásd 4.4 pont).

Májfunkciós vizsgálatok

Legalább 3-as súlyossági fokú abnormális májfunkciós vizsgálati eredményeket a betegek 19,5%-ánál tapasztaltak, ezzel összefüggésben 3-as vagy 4-es fokú megemelkedett γ -glutamil-transzferáz-szint (GGT) a betegek 17,2%-ánál fordult elő. A GGT-növekedés miatt adag elhagyására a betegek 17,7%-ánál, dózis csökkentésére 3,3%-uknál, a kezelés felfüggesztésére pedig 8,8%-uknál került sor. 3-as fokú megemelkedett alanin-aminotranszferáz-szint a betegek 2,8%-ánál, a vérben megemelkedett alkalikusfoszfátáz-szint 1,4%-nál, megemelkedett aszpartát-aminotranszferáz pedig 0,9%-nál fordult elő. A vér bilirubinszintjének emelkedését a betegek 2,8%-ánál észlelték, 3-as fokú emelkedés a betegek 1,4%-ánál fordult elő.

Tapasztalatok a forgalomba hozatalt követően

A Zynlonta-ra vonatkozó, forgalomba hozatalt követő bejelentések alapján a következő mellékhatásokat határozták meg. Mivel ezeket a reakciókat bizonytalan nagyságú populációból, önként jelentik, nem minden esetben lehet megbízhatóan megbecsülni a gyakoriságukat, illetve a gyógyszer-expozícióval való ok-okozati összefüggést megállapítani.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei: teleangiectasia, hólyagosodás, hólyagos kiütés (a gyakoriság ismeretlen).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Ha toxicitást tapasztalnak, annak kezelésére minden esetben tüneti kezelést és általános szupportív kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes és immunmoduláló szerek, daganatellenes szerek, monoklonális antitestek és antitest-gyógyszer konjugátumok, egyéb monoklonális antitestek és antitest-gyógyszer konjugátumok; ATC kód: L01FX22

Hatásmechanizmus

A lonkasztuximab-tezirin olyan antitest-gyógyszer konjugátum (ADC, antibody-drug conjugate), amely a CD19-et célozza meg. A monoklonális IgG1 kappa antitestkomponens a humán CD19-hez kötődik, ami a B-sejtvonal-eredetű sejtek felszínén expresszálandó transzmembrán fehérje. A kis molekulájú komponens az SG3199, amely egy PBD dimer és alkilezőszer.

A CD19-hez kötődve a lonkasztuximab-tezirin internalizálódik, amelyet követően SG3199 szabadul fel proteolitikus hasítás útján. A felszabaduló SG3199 a DNS kis árkához kötődik, és erősen citotoxikus DNS-szálközi átkötéseket képez, ami sejthalált indukál.

Farmakodinámiás hatások

A nagyobb lonkasztuximab-tezirin-expozíció az 1. ciklusban nagyobb mértékű hatásossággal járt együtt a 0,015–0,2 mg/ttkg (0,1 – 1,33 × a maximális ajánlott dózis) dózistartományban. A nagyobb lonkasztuximab-tezirin-expozíció az 1. ciklusban néhány ≥ 2-es fokú mellékhatás gyakoribb előfordulásával járt együtt; ilyenek a bőr- és körömreakciók, a májfunkciós vizsgálatok rendellenes eredményei és az emelkedett γ -glutamil-transzferáz-szint.

A szív elektrofiziológiája

Az 1. ciklus és a 2. ciklus alatti 0,15 mg/ttkg-os maximális ajánlott terápiás dózissnál a lonkasztuximab-tezirin nem okoz nagy átlagos növekedést (vagyis >20 ms) a QTc-szakaszban.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Zynlonta hatásosságát az ADCT-402-201 (LOTIS-2) nevű, nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálatban relabált vagy refrakter diffúz nagy B-sejtes limfómában (DLBCL) szenvedő, legalább 2 szisztémás kezelésben részesült 145 felnőtt beteg esetében értékelték. A vizsgálatban olyan betegek, akiknek nagy kiterjedésű elváltozásuk (azaz bármilyen ≥10 cm-es legnagyobb méretű daganatuk) – a kisebb válaszadási arány miatt –, illetve olyan betegek, akiknek központi idegrendszeri limfómájuk volt, nem vehettek részt. A betegek 0,15 mg/ttkg dózissal Zynlonta-kezelésben részesültek 3 hetente 2 ciklus erejéig, majd a további ciklusok során 0,075 mg/ttkg dózissal kezelést kaptak 3 hetente. A betegeket 1 évig kezelték – vagy tovább, ha klinikailag előnyös volt számukra –, vagy a betegség progressziójának vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig.

A Zynlonta-t kapó 145 beteg körében a ciklusok számának a mediánja 3 volt (tartomány: 1–26) úgy, hogy 60% kapott legalább három ciklust, 34% pedig legalább öt ciklust kapott. Tizenkét (12) beteg részesült összejtátültetésben közvetlenül a Zynlonta-val végzett kezelés után.

A 145 bevont beteg körében az életkor mediánja 66 év volt (tartomány: 23–94) úgy, hogy 14% volt legalább 75 éves, 59% volt férfi, és 94%-nak volt az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) szerinti teljesítménystátusza 0 és 1 közötti. A rassz szerinti besorolást a betegek 97%-ánál adták meg; ezen betegek közül 90% volt fehér bőrszínű, 3% volt fekete bőrszínű, 2% pedig ázsiai volt. A diagnózis egyéb meghatározás nélküli (NOS, not otherwise specified) DLBCL volt a betegek 88%-ánál (köztük 20%-nál low grade limfómából eredő DLBCL), illetve high grade B-sejtes limfóma a betegek 7%-ánál. A korábbi terápiák számának a mediánja 3 volt (tartomány: 2–7). A betegek 43%-a 2 korábbi terápiában, 24%-uk 3 korábbi terápiában, 32%-uk pedig 3-nál több korábbi terápiában részesült. A betegek 63%-ának volt refrakter betegsége, 17% esetében végeztek korábban összejtátültetést, és 9%-nál végeztek korábban kiméra antigénreceptor (CAR, chimeric antigen receptor) T-sejt-terápiát.

A hatásosság értékeléséhez az összesített válaszadási arányt (ORR, overall response rate) vették alapul, amelyet egy független értékelő bizottság (IRC, Independent Review Committee) a Lugano 2014 kritériumok szerint mért fel (3. táblázat). Az utánkövetési időtartam mediánja 7,8 hónap volt (tartomány: 0,3–31).

3. táblázat: Hatásossági eredmények relabált vagy refrakter DLBCL-ben szenvedő betegek esetében

Hatásossági paraméter	Zynlonta N = 145
Összesített válaszadási arány az IRC^a szerint (95%-os CI)	48,3% (39,9; 56,7)
A teljes válaszadás aránya (95%-os CI)	24,8% (18,0; 32,7)

A válaszadásig eltelt idő mediánja (tartomány), hónap	1,3 (1,1; 8,1)
Az összesített válaszadás időtartama	N = 70
Medián (95%-os CI), hónap	13,4 (6,9; NE)
CI = konfidenciaintervallum, NE = nem becsülhető (not estimable) ^a IRC = Lugano 2014-kritériumokat alkalmazó független értékelő bizottság	

Immunogenitás

A lonkasztuximab-tezirin készítménnyel kezelt betegek esetében, mint a terápiás fehérjéknél általában, fennáll az immunreakció lehetősége. Az ADCT-402-201 (LOTIS-2) vizsgálat során a kezelés után 134 beteg közül 0 főnél kaptak pozitív teszteredményt lonkasztuximab-tezirin elleni antitestekre.

Idősek

Az ADCT-402-201 (LOTIS-2) vizsgálatban a nagy B-sejtes limfómában szenvedő, Zynlonta-kezelésben részesült 145 beteg közül 55% volt legalább 65 éves. Ezen betegek és a fiatalabb betegek között nem figyeltek meg különbséget a biztonságosságban és a hatásosságban.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Zynlonta vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően B-sejtes non-Hodgkin limfóma (B-NHL) kezelése tekintetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A 2. ciklusban megfelelő ajánlott dózisznál, valamint a dinamikus egyensúlyi állapotban tapasztalható lonkasztuximab-tezirin-expozíció a 4. táblázatban szerepel. A lonkasztuximab-tezirin dinamikus egyensúlyi állapotához tartozó C_{max} 39,0%-kal alacsonyabb volt, mint a második adag utáni C_{max} . A dinamikus egyensúlyi állapot eléréséig eltelt idő nagyjából 15 hét volt.

4. táblázat: Lonkasztuximab-tezirin-expozícióra vonatkozó paraméterek

Idő	C_{max} (ng/ml)	AUC_{tau} (ng • nap/ml)
2. ciklus	2795 (36,4%)	22 082 (46,0%)
Dinamikus egyensúlyi állapot	1705 (31,6%)	16 265 (34,9%)

C_{max} = Maximális előrejelzett szérumkoncentráció;

AUC_{tau} = Adagolási időtartamra vonatkozó görbe alatti terület.

Az adatokat mértani átlagként, variációs együtthatóval (%CV, coefficient of variation) adták meg.

Felszívódás

A Zynlonta-t intravénás infúzióként adják be. Más beadási módokkal nem végeztek vizsgálatokat.

Eloszlás

A lonkasztuximab-tezirin eloszlási térfogatainak a mértani közepe (CV%) 7,14 (22,9%) l volt.

In vitro vizsgálatok

A SG3199 szubsztrátja a P-glikoproteinek (P-gp), azonban nem szubsztrátja a következőknek: mellrákrezisztencia-fehérje (BCRP), szervesanion-transzporter polipeptid (OATP)1B1, OATP1B3, illetve szerveskation-transzporter (OCT)1.

Klinikailag releváns konjugátlan SG3199 koncentrációk mellett az SG3199 nem gátolja a következőket: P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, szervesanion-transzporter (OAT)1, OAT3, OCT2, OCT1, multidrug-és toxineextrúziós fehérje (MATE)1, MATE2-K, illetve epesó-exportáló pumpafehérje (BSEP).

Metabolizmus, biotranszformáció

A lonkasztuximab-tezirin monoklonálisantitest-része katabolikus anyagcsere-folyamatok során várhatóan kisebb peptidekké metabolizálódik. A kis molekulájú citotoxin, az SG3199 lebontását CYP3A4/5 végzi *in vitro*.

In vitro vizsgálatok

Citokrom P450 (CYP) enzimek: Klinikailag releváns konjugátlan SG3199 koncentrációk mellett az SG3199 nem gátolja a következőket: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, illetve CYP3A4/5.

Elimináció

A lonkasztuximab-tezirin clearance-ének mértani közepe (CV%) idővel csökkent az egyetlen adag utáni 0,34 l/nap (53,2%) értékről 0,26 l/nap (37,2%) értékre dinamikus egyensúlyi állapotban. A lonkasztuximab-tezirin felezési idejének a középértéke (illetve szórása) 15,8 (6,26) nap volt az 1. ciklusban, dinamikus egyensúlyi állapotban pedig 20,5 (5,72) nap.

Kiválasztódás

A SG3199 kiválasztódásának a fő útvonalait emberek esetében nem vizsgálták. Egy állatmodell (patkány) esetében gyűjtött adatok minimális vesei kiválasztódásra utalnak. Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre.

Különleges betegcsoportok

A lonkasztuximab-tezirin farmakokinetikájában nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns eltéréseket a különböző életkorú (20-94 év), nemű, rassz szerinti besorolású (fehér vagy fekete bőrszínű), testtömegű (42,1–160,5 kg), ECOG-státuszú (0-2), illetve enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (CLcr 30 – <90 ml/perc a Cockcroft-Gault-képlet alapján) betegek között.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A lonkasztuximab-tezirin clearance-e az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (CLcr 30 – <90 ml/perc a Cockcroft-Gault-képlet alapján) nem tért el jelentősen a normál veseműködésű betegeknél tapasztalhatótól.

Az SG3199-cel kapcsolatban egy állatmodell (patkány) esetében gyűjtött adatok minimális vesei kiválasztódásra utalnak. Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Enyhe májkárosodás (összbilirubin \leq ULN, és GOT $>$ ULN, illetve összbilirubin $>$ 1 – 1,5 \times ULN, és bármilyen GOT) esetén magasabb lehet a konjugátlan SG3199-nek való expozíció, azonban a lonkasztuximab-tezirin farmakokinetikájára nem volt klinikailag jelentős hatás.

A Zynlonta-t nem tanulmányozták közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegekénél (összbilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$, valamint bármilyen GOT).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Rákkeltő hatás

A lonkasztuximab-tezirin készítménnyel, illetve az SG3199 komponenssel karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Genotoxicitás

Az SG3199 genotoxikus volt egy *in vitro* mikronukleusz teszt során, valamint egy olyan kromoszómaaberrációs teszt során, amelynél humán limfocitákat használtak egy klasztogén mechanizmus útján. Ezek az eredmények összhangban vannak az SG3199 mint kovalens DNS-átkötőszer farmakológiai hatásával. Egy bakteriális reverz mutációs vizsgálat (Ames-teszt) a citotoxicitás miatt nem szolgáltatott meggyőző eredményekkel.

Reproduktív toxicitás

A lonkasztuximab-tezirin készítménnyel nem végeztek állatokkal reproduktív toxicitásra vonatkozó vizsgálatokat.

A Zynlonta citotoxikus komponense azonban, az SG3199, átkötést képez a DNS-ben, genotoxikus, és a gyors ütemben osztódó sejtekre toxikus, ami arra utal, hogy embriofötális toxicitást okozhat.

Termékenység

A lonkasztuximab-tezirin készítménnyel termékenységi vizsgálatokat nem végeztek.

A lonkasztuximab-tezirin intravénás beadásával makákókkal végzett ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokból származó eredmények szerint károsodhat a hímek nemzőképessége és a termékenység. Lonkasztuximab-tezirin készítmény adása makákóknak 3 hetente 0,6 mg/ttkg dózisban összesen 2 adag erejéig, vagy 3 hetente 0,3 mg/ttkg dózisban 13 héten át összesen 5 adag erejéig, olyan nemkívánatos hatásokat okozott, mint a herék, illetve a mellékhere súlyának és/vagy méretének a csökkenése, a kanyarulatot herecsatornácskák atrófiája, az ivarsejtek degenerációja és/vagy a mellékhere csökkent spermiumtartalma. Állatok esetében a 0,3 mg/ttkg dózis olyan expozíciót (AUC) eredményez, ami körülbelül 3-szorosa a 0,15 mg/ttkg maximális ajánlott humán dózishoz (MRHD, maximum recommended human dose) fellépő expozíciónak. A tapasztalt eredmények a 4 vagy 13 hétig tartó adagolást követő 12 hetes gyógyulási időszak végén nem voltak reverzibilisek.

Toxicitások

Makákókkal végzett ismételt dózisu toxicitási vizsgálatok során a lonkasztuximab-tezirin intravénás adagolása vesetoxicitással járt; ideértendő a vesék súlynövekedése és a változó reverzibilis gyulladással, valamint a fibrózissal járó nefropátia.

Makákóknál potenciálisan fototoxicitásnak betudható fekete bőrfoltokat figyeltek meg, amelyek még egy 12 hetes kezelésmentes időszak után is fennálltak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid
Poliszorbát 20
Szacharóz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető, illetve ezektől eltérő gyógyszerekkel nem adható be infúzióként.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év

Feloldott oldat

Mikrobiológiai szempontból a feloldott oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználó felel a felhasználásig eltelt tárolási időért és körülményekért, ami általános esetben nem lehet hosszabb 4 óránál hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) vagy szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C) tárolva, kivéve, ha a feloldást kontrollált és validáltan aszeptikus körülmények között végezték. A feloldott oldat kémiai és fizikai stabilitása hűtőszekrényben (2 °C–8 °C), illetve szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C) tárolva legfeljebb 4 órán át igazolt.

Hígított oldat

Mikrobiológiai szempontból az előkészített oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználó felel a felhasználásig eltelt tárolási időért és körülményekért, ami általános esetben nem lehet hosszabb 24 óránál hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolva vagy 8 óránál szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C), kivéve, ha a hígítást kontrollált és validáltan aszeptikus körülmények között végezték. Az előkészített oldatos infúzió kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C) legfeljebb 24 órán át igazolt.

Ha a tárolási körülmények meghaladják a határértékeket, ne használja a gyógyszert!

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2 °C–8 °C).

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Teflonbevonatú gumidugóval zárt injekciós üveg (átlátszó 1-es típusú üveg) alumínium zárókupakkal, lepattintható műanyag kupakkal, amely 10 mg lonkasztuximab-tezirint tartalmaz. Egy injekciós üvegnek megfelelő méretű csomagolás.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános tudnivalók

A Zynlonta egy citotoxikus összetevőt tartalmaz, és a beadását citotoxikus szerek alkalmazásában jártas kezelőorvos felügyelete alatt kell végezni. A daganatellenes és a citotoxikus gyógyszerek megfelelő kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó eljárásrendnek megfelelően kell eljárni.

Ezen gyógyszer kezelése során mindvégig megfelelő aszeptikus módszert kell alkalmazni.

A feloldott készítmény nem tartalmaz tartósítószeret, és egyszeri beadásra való.

A Zynlonta-t beadás előtt steril injekcióhoz való víz használatával kell feloldani, és egy intravénás infúzióhoz való, 5% glükózt tartalmazó zsákba kell hígítani.

Ügyelni kell arra, hogy se a feloldott oldat, se a hígított oldatos infúzió ne fagyjon meg, és ne érje közvetlen napfény.

Dózisszámítás

Számítsa ki a szükséges teljes dózist (mg) a beteg testtömege és előírt dózisa alapján (lásd 4.2 pont).

- Lehetséges, hogy a számított dózis eléréséhez több injekciós üveg szükséges.

Por koncentrátumhoz – feloldás

- 5 mg/ml végső koncentráció eléréséhez minden egyes injekciós üveg por koncentrátumhoz készítményt oldjon fel 2,2 ml steril injekcióhoz való víz használatával úgy, hogy a folyadékot az injekciós üveg belső fala felé irányítja.
- Óvatosan forgassa az injekciós üveget, amíg a por teljesen fel nem oldódik. Ne rázza!
- Nézze át a feloldott oldatot, hogy nincs-e benne szemcse vagy elszíneződés. Az oldatnak átlátszónak vagy enyhén opálosnak, illetve színtelennek vagy halványsárga színűnek kell lennie. Nem szabad alkalmazni, ha a feloldott oldat elszíneződött, zavaros, vagy látható szemcséket tartalmaz.
- Ha az ajánlott tárolási idő letelt, a fel nem használt injekciós üveget semmisítse meg.

Hígítás intravénás infúzióhoz való zsákban

- Steril fecskendővel szívja fel a szükséges mennyiségű feloldott oldatot az injekciós üvegből. Az injekciós üvegben maradt fel nem használt oldatot semmisítse meg.
- A Zynlonta feloldott oldatból a számított dózis szerinti mennyiséget töltsse bele egy **5%-os glükózt** tartalmazó, 50 ml-es intravénás infúziós zsákba.
- Óvatosan, a zsák lassú megfordításával keverje az intravénás infúzióhoz való zsákot. Ne rázza!
- Nem figyeltek meg inkompatibilitást a Zynlonta és az intravénás infúzióhoz való olyan zsákok között, amelyek készítménnyel érintkező anyaga poli(vinil-klorid)-ból (PVC), poliolefinből (PO), illetve PAB-ból (etilén-propilén kopolimer) készült.
- A Zynlonta-t olyan, kifejezetten arra szolgáló infúziós vezeték használatával kell beadni, amely steril, nem pirogén, kis fehérjekötési hajlamú in-line vagy add-on szűrővel (0,2 vagy 0,22 mikrométeres pórusméret) és katéterrel van felszerelve.

Megsemmisítés

A Zynlonta kizárólag egyszeri használatra való.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1695/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. december 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
SE-112 51 Stockholm
Svédország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Zynlonta egyes tagállamokban történő forgalomba hozatalát megelőzően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell egyeznie az adott országban illetékes hatósággal a fototoxicitási kockázat minimalizálására vonatkozó anyag tartalmát és formáját illetően, ideértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztés módját és a program minden egyéb aspektusát.

Egy további kockázatminimalizálási anyag a fényérzékenységi reakciók kockázatának a csökkentésére irányul.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja gondoskodni fog arról, hogy minden egyes olyan tagállamban, ahol a Zynlonta forgalomban van, a következő kockázatminimalizálási anyagot a Zynlonta felírására jogosult egészségügyi szakemberek, valamint a Zynlonta-t esetleg kapó betegek mind megkapják:

- Betegkártya
 - A betegkártyákat rendelkezésre bocsátják a Zynlonta-t felíró kezelőorvosok számára, hogy adják ki azokat a relabált vagy refrakter diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL) vagy high grade B-sejtes limfóma (HGBL) kezelésére Zynlonta-t (lonkasztuximab-tezirin) kapó betegeknek.
 - Ezt a kártyát a betegeknek mindig maguknál kell tartaniuk, és tartalmazza a következő alapvető, fontos biztonsági tudnivalókat:
 - A Zynlonta-kezelés növelheti a betegeknél a fényérzékenységi reakciók kockázatát.
 - Fényérzékenységi reakciók jeleit és tüneteit.
 - Útmutatást, hogy kerüljék a közvetlen és a közvetett napfénynek való kitettséget, és hogy bármilyen bőrkiütés esetén forduljanak egészségügyi szakemberhez.
 - Figyelmeztető üzenetet a beteget bármilyen esetben, akár vészhelyzetben kezelő egészségügyi szakembereknek, hogy a betegnél Zynlonta-t alkalmaznak.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A lonkasztuximab-tezirin relabált vagy refrakter diffúz nagy B-sejtes limfómában (DLBCL) és high grade B-sejtes limfómában (HGBL) szenvedő felnőtt betegek kezelésében, legalább két szisztémás terápiás vonal után tapasztalható hatásosságának és biztonságosságának a megerősítése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania az ADCT-402-311 (LOTIS 5) nevű, relabált vagy refrakter DLBCL-ben szenvedő betegeknél a lonkasztuximab-tezirin és rituximab (Lonca R) kombináció versus immunkemoterápia összehasonlítását végző III. fázisú vizsgálat végső eredményeit.	Q4/2025
A lonkasztuximab-tezirin relabált vagy refrakter diffúz nagy B-sejtes limfómában (DLBCL) és high grade B-sejtes limfómában (HGBL) szenvedő felnőtt betegek kezelésében, legalább két szisztémás terápiás vonal után tapasztalható biztonságosságának a megerősítése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania az ADCT-402-201 nevű, relabált vagy refrakter DLBCL-ben szenvedő betegeknél a lonkasztuximab-tezirin hatásosságát és biztonságosságát vizsgáló II. fázisú, egykaros vizsgálatból származó végső eredményeket.	Q4/2023

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zynlonta 10 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
lonkasztuximab-tezirin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg lonkasztuximab-tezirint tartalmaz injekciós üvegenként.
5 mg lonkasztuximab-tezirint tartalmaz feloldás után milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid, poliszorbát 20, szacharóz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás és hígítás utáni intravénás alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri használatra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus
Ne rázza!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1695/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zynlonta 10 mg por koncentrátumhoz
lonkasztuximab-tezirin
Intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Feloldás és hígítás után iv. alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Zynlonta 10 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz lonkasztuximab-tezirin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon a kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről a kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zynlonta és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zynlonta beadása előtt
3. Hogyan adják be Önnek a Zynlonta-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zynlonta-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zynlonta és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zynlonta olyan daganatellenes gyógyszer, amely a lonkasztuximab-tezirin nevű hatóanyagot tartalmazza.

A Zynlonta **diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL)** nevű daganatos betegségben szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazható abban az esetben, ha:

- újból megjelent (kiújult) legalább két kezelés után, illetve
- nem reagált a korábbi kezelésre (kezelésnek ellenálló).

A diffúz nagy B-sejtes limfóma olyan rosszindulatú daganatos megbetegedés, amely egy bizonyos típusú fehérvérsejtből, úgynevezett B-limfocitából (másik elnevezéssel B-sejtből) alakul ki.

Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy hogyan hat a Zynlonta vagy arról, hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, forduljon a kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Milyen módon hat a Zynlonta?

A lonkasztuximab-tezirin 2 részből áll; egy antitestből (egy olyan fehérje, amelyet egy konkrét célpont felismerésére és ahhoz való kapcsolódásra terveztek) és egy citotoxikus (sejtek, köztük daganatos sejtek elpusztítására alkalmas) szerből. Az ebben a gyógyszerben lévő antitestet arra tervezték, hogy a CD19-hez kapcsolódjon, amely egy B-sejtek felületén található fehérje. Amikor az antitest hozzákötődik ezekhez a sejtekhez – beleértve a daganatos sejteket is –, a gyógyszer behatol a sejtekbe, és elpusztítja azokat.

2. Tudnivalók a Zynlonta beadása előtt

Önnek nem szabad beadni a Zynlonta-t, ha allergiás a lonkasztuximab-tezirin összetevőre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zynlonta Önnek való beadása előtt beszéljen a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, amennyiben igaz Önre, hogy:

- **fertőzése áll fenn** vagy volt a közelmúltban;
- **májproblémái vannak;** melynek egy tünete lehet a bőr és a szemek sárgás megjelenése (sárgaság). Mellékhatások felismerése érdekében a kezelés során a kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az állapotát.
- **várandós, vagy teherbe kíván esni.** A Zynlonta ártalmas lehet a születendő gyermekére (további információkért olvassa el a „Terhesség, szoptatás és termékenység” pontot).

Haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha előfordul Önnél a következő komoly mellékhatások bármelyike.

Fertőzések

Zynlonta-val kezelt személyeknél előfordultak komoly fertőzések, beleértve halálos kimenetelű fertőzéseket is. **Haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert,** ha fertőzés új vagy rosszabbodó jelei vagy tünetei fordulnak elő Önnél, amelyek felsorolása a 4. pontban, a „Komoly mellékhatások” alatt található meg.

Folyadék-visszatartás

Lehetséges, hogy a Zynlonta-val való kezelés idején a szervezete túl sok folyadékot tart vissza. Ez súlyos is lehet. **Haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert,** ha folyadék-visszatartás jelei vagy tünetei fordulnak elő Önnél, amelyek felsorolása a 4. pontban, a „Komoly mellékhatások” alatt található meg. A kezelőorvosa megfelelően fogja kezelni a folyadék-visszatartást. Ha Önnek komoly duzzanata van, a kezelőorvosa leállíthatja a kezelést a duzzanat elmúlásáig.

Alacsony vörösvérsejtszámok (vérlemezkék, vörösvérsejtek és fehérvérsejtek)

Ha a vérben túl kevés van bizonyos vörösvérsejtből (alacsony vörösvérsejtszámok), az lehet komoly, illetve súlyos. A Zynlonta-val való kezelés ideje alatt a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vörösvérsejtszámait. **Haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert,** ha fertőzés jelei vagy tünetei fordulnak elő Önnél, amelyek felsorolása a 4. pontban, a „Komoly mellékhatások” alatt található meg. A fertőzést alacsony vörösvérsejtszámok is okozhatják.

Bőrreakciók

Zynlonta-val kezelt személyeknél előfordultak komoly bőrreakciók. A napfénynek való kitettség (az üvegen vagy autóablakon keresztül is) súlyos leégést okozhat. Fontos fényvédőkrémek használatával és nap ellen védő ruházat viselésével gondoskodni arról, hogy ne égjen le. **Haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert,** ha új vagy rosszabbodó súlyos bőrreakciók lépnek fel Önnél. A jelek és a tünetek a 4. pontban, a „Komoly mellékhatások” alatt találhatóak.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknek, illetve 18 éven aluli fiataloknak ezt a gyógyszert nem szabad adni, mivel az ebben a korcsoportban való alkalmazásáról nincsenek információk.

Egyéb gyógyszerek és a Zynlonta

Feltétlenül tájékoztassa a kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben **szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.**

Fogamzásgátlás (férfiak és nők)

A fogamzóképes nőknek megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Zynlonta-val való kezelés alatt és az utolsó adag után még 10 hónapig.

Azoknak a férfiaknak, akiknek fogamzóképes partnerük van, **megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazniuk** a Zynlonta-val való kezelés alatt és az utolsó adag után még 7 hónapig. A megbízható fogamzásgátlásról konzultáljon a kezelőorvosával!

Terhesség

Ügyelnie kell arra, hogy ne essen teherbe, ha bead(at)ja magának ezt a gyógyszert. Ha a Zynlonta-val való kezelés idején teherbe esik, vagy úgy véli, hogy esetleg terhes, **haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvosát!** Lehetséges, hogy a kezelőorvosa a Zynlonta-val való kezelés elindítása előtt elvégez egy terhességvizsgálatot.

Szoptatás

Ne szoptasson a kezelés ideje alatt és az utolsó adag után még még 3 hónapig. Nem ismert, hogy a Zynlonta átjut-e az anyatejbe.

Termékenység

A Zynlonta **termékenységi problémákat okozhat férfiaknál**, amelyek hatással lehetnek a nemzőképességükre. A kezelés elindítása előtt tanácsot kérhet a spermiumok tárolására vonatkozóan. További információkért forduljon a kezelőorvosához.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zynlonta nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetési és gépkezelési képességeit. Ha az infúzióval kapcsolatos reakciók lépnek fel Önnél, illetve ha fáradtnak, gyengének érzi magát, vagy szédül (lásd 4. pont), akkor ne vezessen, ne kerékpározzon és ne kezeljen szerszámokat, illetve gépeket, amíg jobban nem érzi magát.

A mellékhatásokkal kapcsolatos további információkért olvassa el a 4. pontot.

3. Hogyan adják be Önnél a Zynlonta-t?

A Zynlonta-t hasonló kezeléseknél jártas orvos felügyelete alatt adják be. **Vénába** csepegtetve (infúzió formájában) adják be, **30 perc alatt**.

Ennek a gyógyszernek az adagja függ az Ön testsúlyától. A rendes kezdő adag testsúlykilogrammonként 0,15 mg.

Az alábbi táblázatban szerepelnek az egyes ciklusokban ajánlott adagok.

Ajánlott adag	Ciklus
0,15 mg kilogrammonként 21 naponta	1. ciklus
0,15 mg kilogrammonként 21 naponta	2. ciklus
0,075 mg kilogrammonként 21 naponta	3. ciklustól

Ha Ön komoly mellékhatásokat tapasztal, a kezelőorvosa csökkentheti az Ön adagját.

Dexametazon szedése a Zynlonta gyógyszer mellett

A Zynlonta-val való kezelés alatt kapni fog egy másik, dexametazonnak nevezett gyógyszert is, hogy az segítsen csillapítani a kezeléskből eredő mellékhatásokat.

Három napig naponta kétszer 4 mg dexametazont fog kapni akár szájon át akár vénába adva, a Zynlonta-kezelés megkezdése előtti naptól kezdve.

Ha nem kapja meg a dexametazont a kezelés előtti napon, akkor azt legalább 2 órával a Zynlonta beadása előtt kell beadni.

Milyen gyakran fognak Önnek Zynlonta-t adni?

A Zynlonta-t általában 3 hetente (21 napos ciklusok 1. napján) adják be.

- A kezelőorvosától minden egyes infúzió előtt kapni fog gyógyszereket azért, hogy minél kisebb legyen Önnél a mellékhatások előfordulásának az esélye.
- Ha súlyos mellékhatások fordulnak elő Önnél (lásd 4. pont, lehetséges mellékhatások), a kezelőorvosa leállíthatja vagy elhalaszthatja az Ön kezelését, illetve megváltoztathatja az Ön Zynlonta adagját.
- A kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokkal ellenőrizni fogja, hogy nem jelentkeztek-e a Zynlonta mellékhatásai.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy Önnek hány kezelési ciklusra van szüksége.

Ha az előírtnál több Zynlonta gyógyszert adnak be Önnek

Mivel az infúziót a kezelőorvosa vagy más megfelelően képzett személyzet adja be Önnek, a túladagolás valószínűtlen. Ha véletlenül túl sok gyógyszert kap, a kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni az Ön állapotát, és szükség szerint további kezelésben fogja részesíteni.

Ha kihagyja a Zynlonta egy adagját

Ha kihagyja a Zynlonta egy adagját, azt a lehető leghamarabb kell beadni. Előfordulhat, hogy át kell Önnél ütemezni a következő tervezett adag beadását annak érdekében, hogy azt mindenképp 21 nappal a kihagyott adag után adják be. Az adagok között tartani kell a 21 napos időközt.

Ha idő előtt abbahagyják az Ön Zynlonta gyógyszerrel való kezelését

A kezelőorvosával való előzetes egyeztetés nélkül nem ajánlott abbahagynia a terápiát.

A limfóma Zynlonta-val végzett terápiájához általában több infúzióra van szükség. Attól függ, hogy mennyi infúziót kap, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre. Ajánlott tehát – a tüneteinek a javulása esetén is – folytatnia a Zynlonta-kezelést, amíg a kezelőorvosa úgy nem dönt, hogy abba kell hagyni az Ön gyógyszeres kezelését. Ha a túl korán leállnak a kezeléssel, kiújulhatnak a tünetei.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg a kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezzel a gyógyszerrel kapcsolatban a következő mellékhatásokról számoltak be:

Komoly mellékhatások

Fertőzések

Zynlonta-val kezelt személyeknél előfordultak komoly fertőzések, köztük életveszélyesek is.

Haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő jelek, illetve tünetek bármelyikét észleli:

- láz
- hidegrázás
- influenzaszerű tünetek (köhögés, fáradtság vagy gyengeség, valamint testi fájdalmak)
- súlyos fejfájás
- vörös, meleg, duzzadt vagy fájdalmas vágások vagy karcolások/horzsolások

Folyadék-visszatartás

Lehetséges, hogy a Zynlonta-val való kezelés idején a szervezete túl sok folyadékot tart vissza. Ez súlyos is lehet. Duzzadás felléphet különböző testrészeiben, például a kezében, a lábfejein (nagyon

gyakori) vagy a hasán (gyakori), illetve belső szervek, például a szíve (gyakori) vagy a tüdeje (nagyon gyakori) körül.

Haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő jelek, illetve tünetek bármelyikét észleli:

- mellkasi fájdalom (gyakori)
- légzési nehézség (nagyon gyakori)
- duzzadás a testének bármely részében (nagyon gyakori)

Alacsony vérszámok

Az alacsony vérszámok (nagyon gyakori) lehetnek komolyak, illetve súlyosak. A Zynlonta-val való kezelés ideje alatt a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérképét. Ha bármilyen véraláfutást vagy vérzést észlel, vagy a fent említett fertőzésre jellemző jelek, illetve tünetek bármelyikét észleli, **haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.**

Bőrreakciók

Zynlonta-val kezelt betegeknél előfordultak bőrreakciók (gyakori). Ezek közül néhány súlyos is lehet. **Haladéktalanul tájékoztassa a kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert,** ha újonnan fellépő vagy rosszabbodó súlyos bőrreakciók jelentkeznek Önnél; beleértve a következőket:

- napfényre való érzékenység, ideértve a leégésszerű reakciókat, mint például a fénynek való kitettséget követő hámlás és irritáció
- viszkető bőrkiütés
- bőr hólyagosodása
- sötétebb bőrfoltok
- az injekció helyén fellépő irritáció, duzzanat, fájdalom és/vagy bőrkárosodás.

Egyéb mellékhatások

Tájékoztassa a kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1 beteget érinthet

- fáradtság és sápadtság
- normáltól eltérő vérvizsgálati eredmények, amelyek a következőket mutatják:
 - o alacsony neutrofilszintek; a neutrofil olyan fehérvérsejt, amely fertőzés leküzdésében vesz részt, némely esetben lázzal
 - o olyan alacsony vérlemezkeszám, ami vérzéshez és véraláfutáshoz vezethet
 - o májproblémák
- étvágyvesztés
- émelygés vagy hányás
- hasmenés
- gyomorfájdalom
- székrekedés
- bőr vörösödése
- bőrkiütés
- viszketés.

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- a tüdő fertőzőes megbetegedése; ideértendő a hörghurut, illetve a tüdőgyulladás
- orr- és torokfertőzés
- kis kiemelkedésekkel borított, lapos, vörös bőrfelületű bőrkiütés
- izomfájdalom
- ízületi fájdalom
- hát- és nyakfájás
- a kar- és lábfájdalom
- energiahiány.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- gennyet tartalmazó kiemelkedések a bőrön
- végtagi diszkomfort
- izom- és csontdiszkomfort
- a szív körüli hártya gyulladása.

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- seprűvéna (a bőrfelület közelében lévő sérült vérerek)
- hólyagosodás
- kiütés, mely folyadékkal telt apró vagy kisméretű hólyagokból áll

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zynlonta-t tárolni?

A Zynlonta-t a kezelőorvos és a gyógyszerész fogja tárolni a kórházban vagy a rendelőintézetben, ahol Önt kezelik.

Ezen gyógyszer tárolásáról és a használat után megmaradt készítmény helyes ártalmatlanításáról (hulladékként való elhelyezéséről) a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy ápolója kell, hogy gondoskodjon. A következő információk egészségügyi szakembereknek szólnak.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben tárolandó (2 °C–8 °C). Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Ügyelni kell arra, hogy se a feloldott oldat, se a hígított oldatos infúzió ne fagyjon meg, és napfény közvetlenül ne érje.

A Zynlonta citotoxikus gyógyszer. A vonatkozó különleges kezelési/anyagmozgatási és ártalmatlanítási eljárásrend szerint kell eljárni.

A felhasználatlan Zynlonta megfelelő ártalmatlanítása a kezelőorvosának vagy a gyógyszerészének a felelőssége. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zynlonta?

- A készítmény **hatóanyaga** a lonkasztuximab-tezirin. 10 mg lonkasztuximab-tezirint tartalmaz injekciós üvegenként. 5 mg lonkasztuximab-tezirint tartalmaz feloldás után milliliterenként.
- Az **egyéb összetevők:** L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid, poliszorbát 20, szacharóz.

Milyen a Zynlonta külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Ez a gyógyszer fehértől törtfehérig változó színű liofilizált por, korongszerű megjelenéssel, amely összeállt állagú. Üvegből készült injekciós üvegben kerül kiszerezésre, és kizárólag egyszeri használatra való. Infúzió előtt a port feloldani és hígítani szükséges.

Csomagonként 1 injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
SE-112 51 Stockholm
Svédország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Ajánlott figyelembe venni a daganatellenes gyógyszerkészítmények kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó eljárásrendet.

Por koncentrátumhoz – feloldás

- 5 mg/ml végső koncentráció eléréséhez minden egyes injekciós üveg por koncentrátumhoz készítményt oldjon fel 2,2 ml steril injekcióhoz való víz használatával úgy, hogy a folyadékot az injekciós üveg belső fala felé irányítja.
- Óvatosan forgassa az injekciós üveget, amíg a por teljesen fel nem oldódik. Ne rázza!
- Nézze át a feloldott oldatot, hogy nincs-e benne szemcse vagy elszíneződés. Az oldatnak átlátszónak vagy enyhén opálosnak, illetve színtelennek vagy halványsárga színűnek kell lennie. Nem szabad alkalmazni, ha a feloldott oldat elszíneződött, zavaros, vagy látható szemcséket tartalmaz.
- Ha az ajánlott tárolási idő letelt, a fel nem használt injekciós üveget semmisítse meg.

Hígítás intravénás infúzióhoz való zsákban

- Steril fecskendővel szívja fel a szükséges mennyiségű feloldott oldatot az injekciós üvegből. Az injekciós üvegben maradt fel nem használt oldatot semmisítse meg.
- A Zynlonta feloldott oldatból a számított dózis szerinti mennyiséget töltsse bele egy **5%-os glükózt** tartalmazó, 50 ml-es intravénás infúziós zsákba.
- Óvatosan, a zsák lassú megfordításával keverje az intravénás infúzióhoz való zsákot. Ne rázza!
- Nem figyeltek meg inkompatibilitást a Zynlonta és az intravénás infúzióhoz való olyan zsákok között, amelyek készítménnyel érintkező anyaga poli(vinil-klorid)-ból (PVC), poliolefinből (PO), illetve PAB-ból (etilén-propilén kopolimer) készült.
- A Zynlonta-t olyan, kifejezetten arra szolgáló infúziós vezeték használatával kell beadni, amely steril, nem pirogén, kis fehérjekötési hajlamú in-line vagy add-on szűrővel (0,2 vagy 0,22 mikrométeres pórusméret) és katéterrel van felszerelve.

Feloldott oldat

Mikrobiológiai szempontból a feloldott oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználó felel a felhasználásig eltelt tárolási időért és körülményekért, ami általános esetben nem lehet hosszabb 4 óránál hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) vagy szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C) tárolva, kivéve, ha a feloldást kontrollált és validáltan aszeptikus körülmények között végezték. A feloldott oldat kémiai és fizikai stabilitása hűtőszekrényben (2 °C–8 °C), illetve szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C) tárolva legfeljebb 4 órán át igazolt.

Hígított oldat

Mikrobiológiai szempontból az előkészített oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználó felel a felhasználásig eltelt tárolási időért és körülményekért, ami általános esetben nem lehet hosszabb 24 óránál hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolva vagy a 8 óránál szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C), kivéve, ha a hígítást kontrollált és validáltan aszeptikus körülmények között végezték. Az előkészített oldatos infúzió kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C) legfeljebb 24 órán át igazolt.