

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zynlonta 10 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks infusioonilahuse kontsentraadi pulbri viaal sisaldab 10 mg lonkastuksimabtesiriini.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks milliliiter 5 mg lonkastuksimabtesiriini.

Lonkastuksimabtesiriin on CD19-vastase antikeha ja alküüliva aine konjugaat, mis koosneb rekombinantse DNA-tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakkudes toodetud humaniseeritud IgG1 kappa monoklonaalsest antikehast, mis on proteaasiga lõhustatava valiini-alaniini linkeri abil konjugeeritud SG3199-ks ehk pürrolobensodiasepiini (PBD) dimeeri alküülivaks tsütotoksiliseks aineks. Linkeriga seondunud SG3199 nimetatakse SG3249-ks ehk tesiriiniks.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks Zynlonta viaal sisaldab 0,4 mg (0,2 mg/ml) polüsorbaat 20.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Valge kuni valkjas lüofiliseeritud pulber, mis näeb välja nagu paakunud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zynlonta monoterapia on näidustatud retsiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi ja kõrgmaliigse B-rakklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidele pärast kahte või enam süsteemset raviskeemi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zynlontat tohib manustada ainult vähihaigete diagnoosimise ja ravi kogemusega tervishoiutöötaja järelevalve all.

Annustamine

Zynlonta soovitatav annus on 0,15 mg/kg iga 21 päeva järel 2 tsükli jooksul ning seejärel järgmiste tsüklite jooksul 0,075 mg/kg iga 21 päeva järel kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuse tekkeni.

Premedikatsioon deksametasooniga

Pürrolobensodiasepiiniga seotud toksilisuse leevendamiseks tuleb manustada deksametasooni (kui see ei ole vastunäidustatud) suukaudselt või intravenoosselt annuses 4 mg kaks korda ööpäevas 3 päeva jooksul alates päevast enne Zynlonta manustamist. Kui deksametasooni manustamist ei alustata Zynlonta manustamisele eelneval päeval, tuleb suukaudse või intravenoosse deksametasooni manustamist alustada vähemalt 2 tundi enne Zynlonta manustamist.

Hilinenud või vahelejäänud annused

Kui Zynlonta plaaniline annus jääb vahele, tuleb see manustada niipea kui võimalik ja manustamisskeemi tuleb kohandada nii, et annuste vahele jääks 21-päevane intervall.

Annuse kohandamine

Annuse kohandamise kohta hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste kõrvaltoimete (vt lõik 4.8) korral vt allolev tabel 1.

Tabel 1. Zynlonta annuse kohandamine hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoimed	Raskusaste	Annuse kohandamine
Hematoloogilised kõrvaltoimed		
Neutropeenia (vt lõik 4.8)	Neutrofiilide absoluutarv alla $1 \times 10^9/l$	Ravi Zynlontaga tuleb katkestada ning jätkata alles siis, kui neutrofiilide arv on taas $1 \times 10^9/l$ või suurem
Trombotsütopeenia (vt lõik 4.8)	Trombotsüütide arv alla 50 000/mcl	Ravi Zynlontaga tuleb katkestada ning jätkata alles siis, kui trombotsüütide arv on taas 50 000/mcl või suurem
Mittehematoloogilised kõrvaltoimed		
Ödeem või efusioon (vt lõik 4.8)	2. aste või raskem	Ravi Zynlontaga tuleb katkestada ning jätkata alles siis, kui toksilisus on vähenenud 1. astmele või alla selle
Muud kõrvaltoimed (vt lõik 4.8)	3. aste või raskem	Ravi Zynlontaga tuleb katkestada ning jätkata alles siis, kui toksilisus on vähenenud 1. astmele või alla selle

Kui Zynlontaga seotud toksilisuse tõttu tuleb annustamist rohkem kui 3 nädalat edasi lükata, tuleb järgnevaid annuseid vähendada 50%. Kui pärast teist 0,15 mg/kg annust (2. tsükkel) on vaja toksilisuse tekke tõttu annust vähendada, tuleb 3. tsükli ajal manustada ravimit annuses 0,075 mg/kg. Kui annust on kõrvaltoime tekke järgselt kaks korda vähendatud, aga toksilisus tekib ikkagi, tuleb kaaluda Zynlontaga ravi jäädavalt lõpetamist.

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole Zynlonta annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.1).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Raske neerukahjustusega (CrCL 15...29 ml/min) patsientidel ei ole Zynlontat uuritud. Raske neerukahjustuse ja lõppstaadiumis neeruhaiguse (hemodialüüsiga või ilma) mõju lonkastuksimabtesiriini farmakokineetikale ei ole teada. Nendele patsientidele lonkastuksimabtesiriini manustamisel võib osutuda vajalikuks kõrvaltoimete täiendav jälgimine.

SG3199 puhul näitavad loomudelitel (rotid) andmed minimaalset eritumist neerude kaudu. Kliinilised andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (üldbilirubiin $\leq$ normväärtuse ülemine piir [*Upper Limit of Normal* – ULN] ja aspartaadi aminotransferaas [ASAT] $>$ ULN või üldbilirubiin $> 1...1,5 \times$ ULN ja mis tahes ASAT) patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav.

Mõõduka või raske maksakahjustusega (üldbilirubiin $> 1,5 \times$ ULN ja mis tahes ASAT) patsientidel ei ole Zynlontat uuritud.

Maksakahjustusega patsiente on soovitatav jälgida kõrvaltoimete tekke osas.

Lapsed

Lonkastuksimabtesiriini ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Zynlonta on intravenoosseks kasutamiseks.

Ravimpreparaat infundeeritakse intravenoosselt 30 minuti jooksul.

Zynlonta ekstravasatsiooni on seostatud ärrituse, turse, valu ja/või koekahjustusega, mis võib olla raske (vt lõik 4.8). Ravimpreparaadi manustamise ajal tuleb infusioonikohta jälgida võimaliku subkutaanse infiltratsiooni osas.

Zynlonta manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel tuleb kasutada aseptilist meetodit ning need protseduurid peavad toimuma tervishoiutöötaja järelevalve all. Ravimit tuleb manustada spetsiaalse infusioonisüsteemiga, millel on steriilne, mittepürogeenne, valkudega väheseonduv voolikulisene või lisafilter (poori suurus 0,2 või 0,22 mikromeetrit) ja kateeter.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.

See ravimpreparaat sisaldab tsütotoksilist komponenti, mis on kovalentselt seondunud monoklonaalse antikehaga (käsitlemise ja hävitamise eriprotseduurid vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Efusioon ja ödeem

Zynlontaga ravitud patsientidel on teatatud tõsistest efusioonidest ja ödeemidest (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida uute või süvenevate ödeemide või efusioonide osas. Teise astme või raskema ödeemi või efusiooni tekkimise korral tuleb ravi Zynlontaga katkestada kuni toksilisuse taandumiseni. Patsientidel, kellel tekivad pleuraefusiooni või perikardiefusiooni sümptomid, nagu uus või süvenenud düspnoe, valu rinnus ja/või astsiidi sümptomid, nagu kõhuturse ja puhitus, tuleb kaaluda diagnostilise uuringu tegemist. Ödeemide või efusioonide korral tuleb alustada asjakohast ravi (vt lõik 4.2). Süveneva efusiooni või ödeemiga patsientidel, kellel on kaalutõusu, raske hüpotensiooni,

hüpoalbumineemia ja/või hemokontsentratsiooni (hemoglobiini-/hematokriti sisalduse suurenemise jmt põhjal) nähud ja sümptomid, tuleb arvestada kapillaaride lekke sündroomi võimalusega ning alustada asjakohast ravi.

Müelosupressioon

Zynlontaga ravi võib põhjustada tõsist või rasket müelosupressiooni, sealhulgas neutropeeniat, trombotsütopeeniat ja aneemiat (vt lõik 4.8).

Enne Zynlonta iga annuse manustamist tuleb jälgida täieliku vereanalüüsi andmeid. Tsütopeeniate korral võib vajalikuks osutuda sagedasem laboratoorne jälgimine ja/või Zynlontaga ravi katkestamine, annuse vähendamine või ravi lõpetamine. Vajaduse korral tuleb kaaluda granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori profülaktilist manustamist (vt lõik 4.2).

Infektsioonid

Zynlontaga ravitud patsientidel on teatatud surmaga lõppenud ja tõsistest infektsioonidest, sh oportunistlikest infektsioonidest ja sepsisest (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida infektsioonile viitavate uute või süvenevate nähtude või sümptomite osas. Kolmanda või 4. astme infektsiooni korral tuleb ravi Zynlontaga katkestada kuni infektsiooni taandumiseni (vt lõik 4.2).

Valgustundlikkus ja nahareaktsioonid

Zynlontaga ravitud patsientidel on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest. Zynlonta kliinilistes uuringutes kasutati nahareaktsioonide raviks suukaudseid ja paikseid kortikosteroide ning sügelusvastast ravi (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida uute või süvenevate nahareaktsioonide, sh valgustundlikkusreaktsioonide osas. Raskete (3. aste) nahareaktsioonide korral tuleb ravi Zynlontaga katkestada kuni reaktsioonide taandumiseni (vt lõik 4.2). Patsientidele tuleb soovitada minimeerida või vältida kokkupuudet otsese loomuliku või kunstliku päikesevalgusega, sh kokkupuude läbi klaasakende. Patsiente tuleb juhendada kaitsma nahka päikesevalguse eest, kandes päikese eest kaitsvaid rõivaid ja/või kasutades päikesekaitsevahendeid. Nahareaktsiooni või lööbe tekkimise korral tuleb kaaluda suunamist dermatoloogi vastuvõtule (vt lõik 5.3).

Embrüofetaalne toksilisus

Rasedatele manustamisel võib Zynlonta põhjustada embrüofetaalseid kahjustusi, kuna ravim sisaldab genotoksilist ühendit (SG3199), mis mõjutab aktiivselt jagunevaid rakke.

Rasedaid tuleb teavitada võimalikust riskist lootele.

Fertiilses eas naistel tuleb soovitada kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid Zynlontaga ravi ajal ja vähemalt 10 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist. Fertiilses eas naissoost partneritega meestel tuleb soovitada kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid Zynlontaga ravi ajal ja 7 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist (vt lõik 4.6).

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes seostati lonkastuksimabtesiriini munandeid kahjustava toksilisusega, mis tähendab, et ravim võib kahjustada meeste reproduktiivsust ja fertiilsust (vt lõik 5.3).

Polüsorbaadid

Ravim sisaldab 0,4 mg polüsorbaat 20 ühes viaalis, mis vastab 0,2 mg/ml.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimestel ei ole lonkastuksimabtesiriini, vaba tesiriini, SG3199 ja sarnaste metaboliitide koostoimeid uuritud.

Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei ole oodata (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Naised

Fertiilses eas naistel tuleb soovitada kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid lonkastuksimabtesiriiniga ravi ajal ja vähemalt 10 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist.

Mehed

Kuna ravim võib olla genotoksiline, tuleb fertiilses eas naissoost partneritega meestel soovitada kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid lonkastuksimabtesiriiniga ravi ajal ja vähemalt 7 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist.

Rasedus

Lonkastuksimabtesiriini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Lonkastuksimabtesiriiniga ei ole loomade reproduktsiooniuuringuid läbi viidud. Rasedatele manustamisel võib Zynlonta põhjustada embrüofetaalset toksilisust, kuna ravim sisaldab genotoksilist ühendit (SG3199) ja mõjutab aktiivselt jagunevaid rakke. Zynlontat ei soovitata raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu naisele kaalub üles võimaliku riski lootele. Zynlontat ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Enne Zynlontaga ravi alustamist on soovitatav teha rasedustest.

Imetamine

Puuduvad andmed lonkastuksimabtesiriini või SG3199 sisalduse kohta rinnapiimas ning ravimi mõju kohta rinnaga toidetavale lapsele või piima tootmisele. Riski rinnaga toidetavatele lastele ei saa välistada. Zynlontaga ravi ajaks ja vähemalt 3 kuuks pärast viimase annuse saamist tuleb rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Loomkatsete tulemuste põhjal võib lonkastuksimabtesiriin kahjustada meeste fertiilsust (vt lõik 5.3). Seetõttu tuleb selle ravimiga ravitavatel meestel soovitada enne ravi alustamist kaaluda spermaproovide kogumist ja säilitamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zynlonta ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas on lonkastuksimabtesiriini kasutavatel patsientidel teatatud väsimusest ja sellega tuleb arvestada autojuhtimisel või masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Lonkastuksimabtesiriini kasutamisel kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine (35,8%), neutropeenia (34,9%), väsimus (30,2%), aneemia (28,8%), trombotsütopeenia (28,4%), iiveldus (26,5%), perifeerne ödeem (23,3%) ja nahalööve (20,0%). Kõige sagedasemad rasked kõrvaltoimed (≥ 3 . aste) olid neutropeenia (24,2%), gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine (17,2%), trombotsütopeenia (15,8%), aneemia (11,6%) ja infektsioonid (9,8%).

Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed olid febrilne neutropeenia (3,3%), kõhuvalu, düspnoe ja pleuraefusioon (kõiki 1,9%). Kopsuinfektsioon tuvastati kui surmaga lõppev kõrvaltoime (0,5%).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamiseni, olid gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine (8,8%), perifeerne ödeem (2,8%), trombotsütopeenia (1,9%), pleura- ja perikardiefusioon (mõlemat 1,4%).

Kõrvaltoimetest tingitud annuse muutmise või katkestamise sagedus oli 47,4%. Kõige sagedasem annuse vähendamiseni viinud kõrvaltoime oli gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine (3,3%) ja kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis viisid manustamise edasilükkamiseni, olid gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine (17,7%), neutropeenia (11,2%) ja trombotsütopeenia (7,9%).

Kõrvaltoimete koondtabel

Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad 215-l retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomiga patsiendil, kes said kahes monoteraapiauuringus ainult Zynlontat (intravenoosse infusioonina) soovitatavas algannuses (0,15 mg/kg); neist 145 patsienti osalesid keskses II faasi uuringus ADCT-402-201 (LOTIS-2) ja 70 I faasi uuringus (ADCT-402-101). Nende patsientide Zynlontaga kokkupuuteaja mediaan oli 45 päeva (vahemikus 1...569 päeva).

Kui ei ole märgitud teisiti, põhinevad kõrvaltoimete esinemissagedused kliinilistes uuringutes kõikidel põhjustel esinevate kõrvaltoimete esinemissagedustel, kus osad kõrvaltoimed ei pruugi olla põhjustatud ravimpreparaadist, vaid näiteks haigusest, muudest ravimpreparaatidest või mitteseotud põhjustest.

Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa ja liigitatud esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Zynlontat kasutamisel teatatud kõrvaltoimed retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomiga täiskasvanud patsientidel

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata ^d
Infektsioonid ja infestatsioonid		Pneumoonia ^a (sh kopsuinfektsioon) Ülemiste hingamisteede infektsioon Sepsis Alumiste hingamisteede infektsioon		

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata^d
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia Neutropeenia Trombotsüto- peenia	Febriilne neutropeenia		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Vedelikupeetus	Vedeliku ülekoormus	
Närvisüsteemi häired		Letargia		
Südame häired		Perikardiefusioon	Perikardiit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Pleuraefusioon Düspnoe ^b			
Seedetrakti häired	Kõhuvalu ^c Diarröa Iiveldus Oksendamine Kõhukinnisus	Astsiit		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahalööve Pruritus Erüteem	Villiline dermatiit Valgustundlikkus reaktsioon Näo turse Makulo- papuloosne lööve Pruriitiline nahalööve Naha hüper- pigmentatsioon	Pustuloosne nahalööve	Telangiektaasia Villid Vesikulaarne lööve Naha kollageenne vaskulopaatia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Kaelavalu Valu jäsemetes Seljavalu Lihaste ja luustiku valu Müalgia Lihaste ja luustiku valu rindkere piirkonnas	Ebamugavus- tunne lihastes ja luustikus Ebamugavus- tunne jäsemetes	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Perifeerne ödeem Kurnatus	Näoturse Asteenia Perifeersed tursed Tursed Südamega mitteseotud valu rindkeres	Generaliseerunud ödeem Ödeem	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata ^d
Uuringud	Gamma-glutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres			
^a 5. astmega seotud kõrvaltoimed ^b Düspnoe hõlmab düspnoed ja pingutusdüspnoed ^c Kõhuvalu hõlmab kõhuvalu, ebamugavustunnet kõhus, valu alakõhus ja valu ülakõhus ^d Need kõrvaltoimed on tuvastatud turuletulekujärgsetest teadetest Zynlonta kohta. Kuna nendest kõrvaltoimetest teatati vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonis, ei ole alati võimalik usaldusväärselt hinnata nende esinemissagedust ega tõestada põhjuslikku seost ravimi ekspositsiooniga.				

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Efusioon ja ödeem

Zynlontaga ravitud patsientidel esines tõsiseid efusioone ja ödeeme. ≥ 3 . astme ödeeme ja efusioone esines 5,6% patsientidest. Kolmanda või 4. astme ja pleuraefusiooni esines 1,4% patsientidest. Kolmanda astme pleuraefusiooni esines 2,8%, 3. astme perifeerset turset ja astsiiti 1,4% ning 3. astme perifeerset ödeemi 0,5% patsientidest (vt lõik 4.4). Efusiooni ja ödeemi tõttu katkestati ravi 5,1% patsientidest. Efusiooni või ödeemi surmaga lõppenud juhte ei esinenud. Mediaanaeg ≥ 3 . astme efusiooni ja ödeemi ilmnemiseni oli vastavalt 115 päeva ja 101 päeva (vt lõik 4.4).

Müelosupressioon

Ravi Zynlontaga võib põhjustada rasket müelosupressiooni. Kolmanda või 4. astme neutropeeniat esines 24,2% patsientidest, 3. või 4. astme trombotsütopeeniat 15,8% patsientidest ja 3. või 4. astme aneemiat 11,6% patsientidest. Febriilset neutropeeniat esines 3,3% patsientidest (vt lõik 4.4). Trombotsütopeenia ja neutropeenia tõttu katkestati ravi vastavalt 1,9% ja 0,5% patsientidest, Aneemia tõttu ei katkestanud ravi ükski patsient (vt lõik 4.4). Mediaanaeg 3. või 4. astme neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia ilmnemiseni oli vastavalt 36,0 päeva, 28,5 päeva ja 22,0 päeva (vt lõik 4.4).

Infektsioonid

Zynlontaga ravitud patsientidel esines surmaga lõppenud ja tõsiseid infektsioone, sh oportunistlikke infektsioone ja sepsist. ≥ 3 . astme infektsioone esines 9,8% patsientidest, sh surmaga lõppenud infektsioonid 0,5% patsientidest (vt lõik 4.4). Infektsiooni tõttu katkestati ravi 0,9% patsientidest.

Nahareaktsioonid

Zynlontaga ravitud patsientidel esines raskeid nahareaktsioone. Kolmanda astme nahareaktsioone esines 3,7% patsientidest ning need olid muu hulgas valgustundlikkusreaktsioon (1,4%), nahalööve (0,9%), pustuloosne lööve (0,5%), makulopapuloosne lööve (0,5%) ja erüteem (0,5%) (vt lõik 4.4). Neljanda või 5. astme nahareaktsioone ei esinenud. Kolm (3) patsienti (1,4%) katkestasid Zynlonta kasutamise 1. kuni 2. astme nahareaktsioonide tõttu; raske nahareaktsiooni tõttu ei katkestanud ravi ükski patsient. Mediaanaeg 3. astme valgustundlikkusreaktsioonide ja 3. astme mittevalgustundlike nahareaktsioonide ilmnemiseni oli vastavalt 32,0 päeva ja 56,0 päeva (vt lõik 4.4).

Zynlontaga ravitud patsientidel on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest. Zynlonta kliinilistes uuringutes kasutati nahareaktsioonide raviks suukaudseid ja paikseid kortikosteroide ning sügelusvastast ravi (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni analüüsid

≥ 3. astme kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsides esines 19,5% patsientidest; gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse 3. või 4. astme suurenemist esines 17,2% patsientidest. Gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemise tagajärjel lükati manustamist edasi, vähendati annust või katkestati ravi vastavalt 17,7%, 3,3% ja 8,8% patsientidest. Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse 3. astme suurenemist esines 2,8% patsientidest, aluselise fosfataasi aktiivsus veres suurenes 1,4% patsientidest ja aspartaadi aminotransferaasi aktiivsus suurenes 0,9% patsientidest. Vere bilirubiinisalduse suurenemist täheldati 2,8% patsientidest, 3. astet täheldati 1,4% patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Mis tahes toksilisuse tekkimise korral tuleb alustada sümptomaatilist ravi ja võtta standardsed toetavad meetmed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained, kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, teised monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid. ATC-kood: L01FX22

Toimemehhanism

Lonkastuksimabtesiriin on antikeha-ravimi konjugaat (*antibody-drug conjugate*, ADC), mille sihtmärk on CD19. Monoklonaalse IgG1 kappa antikeha komponent seondub inimese transmembraanse valguga CD19, mida ekspresseeritakse B-liini päritoluga rakkude pinnal. Väikesemolekuliline komponent SG3199 on PBD dimeer ja alküüliv aine.

Pärast seondumist CD19-ga siseneb lonkastuksimabtesiriin rakkudesse; sellele järgneva proteolüütilise lõhustumise tagajärjel vabaneb SG3199. Vabanenud SG3199 seondub DNA väikese vaoga ja moodustab äärmiselt tsütotoksilisi DNA ahelatevahelisi ristsidemeid, põhjustades seeläbi rakusurma.

Farmakodünaamilised toimed

Annusevahemikus 0,015...0,2 mg/kg (0,1...1,33 korda suurem kui maksimaalne soovitatav annus) seostati lonkastuksimabtesiriini suuremat ekspositsiooni 1. tsüklis ravimi suurema efektiivsusega. Lonkastuksimabtesiriini suuremat ekspositsiooni 1. tsüklis seostati mõne $\geq$ 2. astme kõrvaltoime (sh naha- ja küünereaktsioonid, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides ja gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine) esinemissageduse suurenemisega.

Südame elektrofüsioloogia

Kui 1. ja 2. tsükli ajal kasutatakse maksimaalset soovitatavat terapeutilist annust 0,15 mg/kg, ei põhjusta lonkastuksimabtesiriin QTc-intervalli olulist keskmist pikenemist (st > 20 msec).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Zynlonta efektiivsust hinnati avatud, ühe ravirühmaga uuringus ADCT-402-201 (LOTIS-2) osalenud 145-l retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomiga täiskasvanud patsiendil pärast vähemalt kahte eelnevat süsteemset raviskeemi. Uuringust jäeti välja ülemõõdulise haigusega (määratletud kui mis tahes kasvaja, mille pikim mõõde on $\geq$ 10 cm) patsiendid, kuna nende ravivastuse määr oli väiksem, ja aktiivse kesknärvisüsteemi lümfoomiga patsiendid. Patsiendid said Zynlontat annuses 0,15 mg/kg iga 3 nädala järel 2 tsükli jooksul ning seejärel järgmiste tsüklite jooksul 0,075 mg/kg iga 3 nädala järel. Patsiendid said ravi 1 aasta jooksul või (kui patsiendid said ravimist kliinilist kasu) kauem või kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Zynlontat saanud 145 patsiendi hulgas oli keskmine tsüklite arv 3 (vahemikus 1...26); neist 60% said kolm tsüklit või rohkem ja 34% viis tsüklit või rohkem. Kaheteistkümmele (12) patsiendile siirati pärast Zynlontaga ravi tüvirakke.

Saja neljakümne viie (145) registreeritud patsiendi vanuse mediaan oli 66 aastat (vahemikus 23...94), 14% olid 75-aastased ja vanemad, 59% olid mehed ja 94% oli Ida onkoloogiaalase koostöörühma (East Cooperative Oncology Group, ECOG) sooritusvõime skoor 0...1. Rassist teatati 97% patsientidest; nendest patsientidest 90% olid valged, 3% mustanahalised ja 2% aasialased. Kaheksakümne kaheksal protsendil (88%) patsientidest oli diagnoositud teisiti täpsustamata difuusse B-suurrakklümfoom (sh 20%, kelle difuusse B-suurrakklümfoom oli saanud alguse madala astme lümfoomist) ja 7% patsientidest oli diagnoositud kõrgmaliigne B-rakklümfoom. Eelnevate raviskeemide mediaanarv oli 3 (vahemikus 2...7). Nelikümmend kolm protsenti (43%) patsientidest oli eelnevalt ravitud 2 raviskeemiga, 24% oli eelnevalt ravitud 3 raviskeemiga ja 32% oli eelnevalt ravitud rohkem kui 3 raviskeemiga. Kuuekümne kolmel protsendil (63%) patsientidest oli refraktaarne haigus, 17% oli eelnevalt siirdatud tüvirakke ja 9% olid eelnevalt saanud kimäärse antigeeni retseptori T-rakkude ravi.

Efektiivsuse hindamisel lähtuti üldise ravivastuse määrast (*overall response rate*, ORR), mida hindas sõltumatu ülevaatuskomitee (Independent Review Committee, IRC), kasutades Lugano 2014 kriteeriume (tabel 3). Jälgimisperioodi kestuse mediaan oli 7,8 kuud (vahemikus 0,3...31).

Tabel 3. Efektiivsuse tulemused retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomiga patsientidel

Efektiivsuse näitaja	Zynlonta N = 145
Üldise ravivastuse määr IRC ^a hinnangul (95% CI)	48,3% (39,9; 56,7)
Täieliku ravivastuse määr (95% CI)	24,8% (18,0; 32,7)
Mediaanaeg ravivastuseni (vahemik), kuudes	1,3 (1,1; 8,1)
Üldise ravivastuse kestus	N = 70
Mediaan (95% CI), kuudes	13,4 (6,9; NE)
CI = usaldusvahemik (<i>confidence interval</i>), NE = ei saa hinnata (<i>not estimable</i>) ^a IRC = sõltumatu ülevaatuskomitee (<i>Independent Review Committee</i>), Lugano 2014 kriteeriumide põhjal	

Immunogeensus

Nagu kõigi terapeutiliste valkude puhul, võib lonkastuksimabtesiriiniga ravitud patsientidel tekkida immuunvastus. Uuringus ADCT-402-201 (LOTIS-2) oli ravijärgselt tehtud lonkastuksimabtesiriinivastaste antikehade testi tulemus positiivne 0 patsiendil 134-st.

Eakad

Saja neljakümne viiest (145) B-suurrakklümfoomiga patsiendist, kes said uuringus ADCT-402-201 (LOTIS-2) Zynlontat, olid 55% 65-aastased ja vanemad. Nende patsientide ja nooremate patsientide võrdluses ei täheldatud üldisi erinevusi ohutuses ega efektiivsuses.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Zynlontaga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomi ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Tingimuslik heakskiit

Ravimpreparaat on saanud müügiloo tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lonkastuksimabtesiriini ekspositsioon heakskiidetud soovitatavates annustes 2. tsükli jooksul ja tasakaalukontsentratsioonis on esitatud tabelis 4. Lonkastuksimabtesiriini tasakaalukontsentratsiooni C_{max} oli 39% väiksem kui teise annuse järgne C_{max} . Tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseks kulus ligikaudu 15 nädalat.

Tabel 4. Lonkastuksimabtesiriini ekspositsiooninäitajad

Kellaaeg	C _{max} (ng/ml)	AUC _{tau} (ng • ööpäevas/ml)
2. tsükkel	2795 (36,4%)	22 082 (46,0%)
Tasakaalukontsentratsioon	1705 (31,6%)	16 265 (34,9%)

C_{max} = maksimaalne prognoositud kontsentratsiooni seerumis; AUC_{tau} = kõvera alune pindala annustamisvahemiku jooksul.

Andmed on esitatud geomeetrilise keskmise ja variatsioonikoefitsiendina (%CV)

Imendumine

Zynlonta manustatakse intravenoosse infusioonina. Teiste manustamisteede hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

Jaotumine

Lonkastuksimabtesiriini jaotusruumala geomeetriline keskmine (CV%) oli 7,14 (22,9%) l.

In vitro uuringud

SG3199 on P-glükoproteiini (P-gp) substraat, kuid mitte rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP), orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP)1B1, OATP1B3 ega orgaaniliste katioonide transporter (*organic cation transporter*, OCT)1 substraat.

Konjugeerimata SG3199 kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ei inhibeeri SG3199 P-gp-d, BCRP-d, OATP1B1, OATP1B3, orgaaniliste anioonide transportereid (*organic anion transporter*, OAT)1, OAT3, OCT2, OCT1, mitme mikroobi vastaseid ekstrusioonivalke (*multi-antimicrobial extrusion protein*, MATE)1, MATE2-K ega sapisoolade väljavoolupumpa (*bile salt export pump*, BSEP).

Metabolism/biotransformatsioon

Lonkastuksimabtesiriini monoklonaalse antikeha komponent metaboliseeritakse tõenäoliselt kataboolsete radade vahendusel väikesteks peptiidideks. Väikemolekuliline tsütotoksiin SG3199 metaboliseeritakse CYP3A4/5 vahendusel *in vitro*.

In vitro uuringud

Tsütokroom P450 (CYP) ensüümid: konjugeerimata SG3199 kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ei inhibeeri SG3199 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ega CYP3A4/5.

Eritumine

Lonkastuksimabtesiriini kliirensi geomeetriline keskmine (CV%) vähenes aja jooksul väärtuselt 0,34 l ööpäevas (53,2%) pärast ühekordset annust väärtusele 0,26 l ööpäevas (37,2%) tasakaalukontsentratsiooni seisundis. Lonkastuksimabtesiriini keskmine (standardhälve) poolväärtusaeg oli 1. tsükli ajal 15,8 (6,26) päeva ja tasakaalukontsentratsiooni seisundis 20,5 (5,72) päeva.

Eritumine

Inimestel ei ole SG3199 peamiseid eritumisteid uuritud. Loommudelitel (rotid) andmed näitavad minimaalset eritumist neerude kaudu. Kliinilised andmed puuduvad.

Patsientide erirühmad

Lonkastuksimabtesiriini farmakokineetikas ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi vanuse (20...94 aastat), soo, rassi (valge vs. must), kehakaalu (42,1...160,5 kg), ECOG-i skoori (0...2) ega kerge kuni mõõduka neerukahjustuse (CrCL 30...< 90 ml/min Cockcrofti-Gaulti võrrandi järgi) osas.

Neerukahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (CrCL 30...< 90 ml/min Cockcrofti-Gaulti võrrandi järgi) ei erinenud lonkastuksimabtesiriini kliirens oluliselt normaalse neerufunktsiooniga patsientide omast.

SG3199 puhul näitavad loomudelitel (rotid) andmed minimaalset eritumist neerude kaudu. Kliinilised andmed puuduvad.

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge maksakahjustus (üldbilirubiin $\leq$ ULN ja ASAT $>$ ULN või üldbilirubiin $> 1...1,5 \times$ ULN ja mis tahes ASAT) võib suurendada konjugeerimata SG3199 ekspositsiooni, kuid see ei avaldanud lonkastuksimabtesiriini farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju.

Mõõduka või raske maksakahjustusega (üldbilirubiin $> 1,5 \times$ ULN ja mis tahes ASAT) patsientidel ei ole Zynlontat uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Lonkastuksimabtesiriini ega SG3199-ga ei ole kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud.

Genotoksilisus

SG3199 oli genotoksiline *in vitro* mikrotuuma uuringus ning kromosoomi aberratsiooni testis, kus kasutati klastogeense protsessi käigus eraldatud inimese lümfotsüüte. Need tulemused on kooskõlas SG3199 kui DNA-ga kovalentselt ristseonduva aine farmakoloogilise toimega. Bakteriaalse pöördmutatsiooni testi (Amesi test) tulemused olid tsütotoksilisuse tõttu ebaselged.

Reproduktiivtoksilisus

Lonkastuksimabtesiriiniga ei ole spetsiaalseid loomade reproduktiivtoksilisuse uuringuid läbi viidud.

Zynlonta tsütotoksiline komponent SG3199, mis ristseondub DNA-ga, on siiski genotoksiline ning omab toksilist toimet kiiresti jagunevatele rakkudele, mis annab alust arvata, et ravim võib põhjustada embrüofetaalset toksilisust.

Fertiilsus

Lonkastuksimabtesiriiniga ei ole fertiilsuse uuringuid läbi viidud.

Korduvtoksilisuse uuringud, kus makaakidele manustati intravenoosselt lonkastuksimabtesiriini, viitavad sellele, et ravim võib kahjustada meeste reproduktiivsust ja fertiilsust.

Lonkastuksimabtesiriini manustamine makaakidele iga 3 nädala järel annuses 0,6 mg/kg (kokku 2 annust) või iga 3 nädala järel annuses 0,3 mg/kg 13 nädala jooksul (kokku 5 annust) põhjustas kõrvaltoimeid, sealhulgas kehakaalu ja/või munandite ja munandimanuse suuruse vähenemine, seemnetorukeste atroofia, sugurakkude degeneratsioon ja/või spermasisalduse vähenemine munandimanuses. Loomadel annab annus 0,3 mg/kg tulemuseks ekspositsiooni (AUC), mis on ligikaudu 3 korda suurem kui inimesele maksimaalse soovitatava annuse 0,15 mg/kg korral saavutatav ekspositsioon. Neli või 13 nädalat kestnud annustamisele järgneva 12-nädalase taastumisperioodi lõpuks ei olnud kõrvaltoimed taandunud.

Toksilisus

Makaakidega tehtud korduvtoksilisuse uuringutes seostati lonkastuksimabtesiriini intravenooset manustamist neerutoksilisusega, sealhulgas neerude massi suurenemise ja nefropaatiaga, millega kaasnesid muutuv pöörduv põletik ja fibroos.

Makaakidel täheldati potentsiaalselt fototoksilisusega seotud musti nahalaike, mis ei taandunud ka pärast 12-nädalast ravivaba perioodi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Polüsorbaat 20 (E 432)
Sahharoos

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada ega infundeerida koos teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

5 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, on kasutusaegne säilitusaeg ja -tingimused kasutaja vastutusel ega tohi ületada 4 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) või 4 tundi toatemperatuuril (20 °C...25 °C), välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmise toimub kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 4 tunni jooksul külmkapis (2 °C...8 °C) või 4 tunni jooksul toatemperatuuril (20 °C...25 °C).

Lahjendatud lahus

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ettevalmistatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, on kasutusaegne säilitusaeg ja -tingimused kasutaja vastutusel ega tohi ületada 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) või 8 tundi toatemperatuuril (20 °C...25 °C), välja arvatud juhul, kui lahjendamine toimub kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Ettevalmistatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril (20 °C...25 °C).

Kui säilitamistingimustest ei ole kinni peetud, ei tohi ravimpreparaati kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Punnkorgiga (fluoropolümeerkattega kummist), alumiiniumkattega ja eemaldatava plastkorgiga suletud viaal (läbipaistvast I tüüpi klaasist), mis sisaldab 10 mg lonkastuksimabtesiriini. Pakendi suurus: üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised ettevaatusabinõud

Zynlonta sisaldab tsütotoksilist komponenti ja seda tuleb manustada tsütotoksiliste ainete kasutamises kogenud arsti järelevalve all. Tuleb kasutada antineoplastiliste ja tsütotoksiliste ravimpreparaatide õigesti käsitlemise ja hävitamise menetlusi.

Ravimi käsitlemise ajal tuleb kasutada asjakohast aseptilist meetodit.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim ei sisalda säilitusaineid ja on ette nähtud ainult ühekordseks manustamiseks.

Zynlonta tuleb steriilse süsteveega manustamiskõlblikuks muuta ja enne manustamist lahjendada intravenoosse infusiooni kotti, mis sisaldab 5% glükoosilahust.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust ja lahjendatud infusioonilahust ei tohi lasta külmuda ega hoida otsese päikesevalguse käes.

Annuse arvutamine

Vajaliku koguannuse (mg) arvutamiseks tuleb lähtuda patsiendi kehakaalust ja määratud annusest (vt lõik 4.2).

- Vajaliku annuse saamiseks võib vaja olla rohkem kui ühte viaali.

Kontsentraadipulbri manustamiskõlblikuks muutmine

- Lõppkontsentratsiooni 5 mg/ml saamiseks tuleb kontsentraadi pulbri iga viaal muuta manustamiskõlblikuks 2,2 ml steriilse süsteveega, lisades süstevett suunaga viaali siseseina poole.
- Keerutage viaali ettevaatlikult, kuni pulber on täielikult lahustunud. Ärge loksutage.
- Kontrollige valmistatud lahust tahkete osakeste ja värvimuutuste suhtes. Lahus peab olema läbipaistev kuni kergelt küütlej ja värvitu kuni kergelt kollane. Ärge kasutage manustamiskõlblikuks muudetud lahust, kui see on värvi muutnud, hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.
- Kui soovitatav säilitusaeg on möödas, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud kasutamata viaalid hävitada.

Lahjendamine intravenoosse infusiooni kotis

- Tõmmake steriilse süstla abil viaalist välja vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud lahust. Kogu viaali allesjäänud ravim tuleb ära visata.
- Lisage Zynlonta manustamiskõlblikuks muudetud lahuse väljaarvutatud annus **5% glükoosiga** täidetud 50 ml intravenoosse infusiooni kotti.
- Segage intravenoosse infusiooni koti sisu, seda aeglaselt ümber pöörates. Ärge loksutage.

- Polüvinüülkloriidist (PVC), polüolefiinist (PO) ja PAB-st (etüleen ja propüleen kopolümeer) valmistatud intravenoosse infusiooni kottide ja Zynlonta vahel ei ole sobimatust täheldatud.
- Zynlontat tuleb manustada spetsiaalse infusioonisüsteemiga, millel on steriilne, mittepürogeenne, valkudega väheseonduv voolikuisene või lisafilter (poori suurus 0,2 või 0,22 mikromeetrit) ja kateeter.

Hävitamine

Zynlonta on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1695/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. detsember 2022
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. oktoober 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA
JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Zynlonta turuletulekut peab iga liikmesriigi müügiloa hoidja nõustuma tsütotoksilisuse tekkeriski minimeerimist puudutavate materjalide sisu ja vormingu, sh suhtlusmeedia, jaotuskorra ning muude programmi aspektide osas liikmesriigi pädevale asutusega.

Täiendavad riski minimeerimise materjalid on suunatud valgustundlikkusreaktsioonide tekkeriski vähendamisele.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Zynlontat turustatakse, tagatakse kõigile Zynlontat määrama hakkavatele tervishoiutöötajatele ja kõigile Zynlontat kasutama hakkavatele patsientidele järgmised riskide vähendamise materjalid.

- Patsiendi hoiatuskaart
 - Patsiendi hoiatuskaardid antakse Zynlontat määravatele arstidele jagamiseks patsientidele, kes saavad Zynlontat (lonkastuksimabtesiriini) retsivedeerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi või kõrgemaliigse B-rakklümfoomi raviks.
 - Seda kaarti peavad patsiendid alati kaasas kandma ja see hõlmab järgmist patsientidele olulist ohutusteavet:
 - ravi Zynlontaga võib suurendada patsientidel valgustundlikkusreaktsioonide tekkeriski;
 - valgustundlikkusreaktsiooni nähud ja sümptomid;
 - juhised kokkupuute vältimiseks otsese ja kaudse päikesevalgusega ning nahalööbe ilmnemisel tervishoiutöötaja poole pöördumiseks;
 - patsienti mis tahes ajal, sh erakorralise meditsiiniabi tingimustes ravivatele tervishoiutöötajatele mõeldud hoiatus selle kohta, et patsient kasutab Zynlontat.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Lonkastuksimabtesiriini efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks retsivedeerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi või kõrgemaliigse B-suurrakklümfoomiga täiskasvanute ravis pärast kahte või enam süsteemset raviskeemi, esitab müügiloa hoidja andmed uuringust ADCT-402-311 (LOTIS-5), mis on III faasi uuring, kus retsivedeerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomiga patsientidel võrreldakse lonkastuksimabtesiriini ja rituksimabi (Lonca-R) kombinatsiooni immuunkemoteraapiaga.	2027. aasta IV kvartal

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zynlonta 10 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
lonkastuksimabtesiriin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 10 mg lonkastuksimabtesiriini.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks milliliiter 5 mg lonkastuksimabtesiriini.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 20 (E 432), sahharoos
Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline
Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1695/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
VIAAL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zynlonta 10 mg kontsentradi pulber
lonkastuksimabtesiriin
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

I.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 mg

6. MUU

Tsütotoksiline

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zynlonta 10 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber lonkastuksimabtesiriin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zynlonta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile Zynlontat manustatakse
3. Kuidas teile Zynlontat manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zynlontat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zynlonta ja milleks seda kasutatakse

Zynlonta on vähiravim, mis sisaldab toimeainet lonkastuksimabtesiriini.

Zynlontat kasutatakse **difuusse B-suurrakklümfoomi** (teatud tüüpi vähk) raviks täiskasvanutel:

- kelle haigus on pärast kahte või enam ravikuuri tagasi tulnud (retsidiiveerinud haigus) või
- kes ei reageerinud eelnevale ravile (refraktaarne haigus).

Difuusne B-suurrakklümfoom on vähk, mis saab alguse teatud tüüpi vere valgelibledest B-lümfotsüütidest (mida nimetatakse ka B-rakkudeks).

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Zynlonta toimib või miks see ravim teile välja kirjutati, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Kuidas Zynlonta toimib

Lonkastuksimabtesiriinil on kaks koostisosa – antikeha (teatud tüüpi valk, mis on loodud konkreetse sihtmärgi äratundmiseks ja sellele kinnitumiseks) ja tsütotoksiline aine (ravim, mis on võimeline hävitama rakke, sealhulgas vähirakke). Selles ravimis sisalduv antikeha on loodud kinnituma B-rakkude pinnal leiduvale valgule CD19. Kui antikeha seondub nende rakkudega, sealhulgas vähirakkudega, siseneb ravim rakkudesse ja tapab need.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile Zynlontat manustatakse

Teile ei tohi Zynlontat manustada, kui olete lonkastuksimabtesiriini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne, kui teile Zynlontat manustatakse, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui:

- teil on või on hiljuti olnud **aktiivne nakkus**;
- teil on **probleeme maksaga**, mille sümptomid võivad olla muu hulgas naha ja silmavalgete kollasus (ikterus). Arst jälgib teid ravi ajal kõrvaltoimete suhtes;
- olete **rased või kavatsete raseduda**. Zynlonta võib kahjustada teie sündimata last (lisateabe saamiseks vt lõik „Rasedus, imetamine ja viljakus”).

Teatage kohe arstile või meditsiiniõele, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest.

Nakkused

Zynlontaga ravitud inimestel on esinenud tõsiseid nakkuseid, sealhulgas nakkuseid, mis võivad lõppeda surmaga. **Teatage kohe arstile või meditsiiniõele**, kui teil tekivad uued või süvenevad nakkuse nähud või sümptomid, mis on loetletud lõigus 4, alajaotises „Tõsised kõrvaltoimed“.

Vedelikupeetus

Teie keha võib Zynlontaga ravi ajal hoida liiga palju vedelikku. See olukord võib olla tõsine. **Teatage kohe arstile või meditsiiniõele**, kui teil tekivad uued või süvenevad vedelikupeetuse nähud või sümptomid, mis on loetletud lõigus 4, alajaotises „Tõsised kõrvaltoimed“. Arst määrab teile vedelikupeetuse jaoks sobiva ravi. Kui teil on tõsine turse, võib arst kuni turse taandumiseni ravi katkestada.

Teatage kohe arstile või meditsiiniõele, kui teil hakkab ravi ajal Zynlontaga kehakaal kiirelt tõusma, tekib või süveneb näo, jäsemete või liigeste turse (ödeem) või pearinglus (madala vererõhu sümptom). Need võivad olla kapillaaride lekke sündroomiks nimetatava seisundi sümptomid, mis põhjustab vere leket väikestest veresoontest kehasse.

Vererakkude (vereliistakud, vere punalibled ja valgelibled) **vähesus**

Teatud vererakkude väike sisaldus (vererakkude vähesus) võib olla tõsine või raske. Teie arst või meditsiiniõde jälgib Zynlontaga ravi ajal teie verepilti. **Teatage kohe arstile või meditsiiniõele**, kui teil tekivad uued või süvenevad nakkuse nähud ja sümptomid, mis on loetletud lõigus 4, alajaotises „Tõsised kõrvaltoimed“. Teie nakkuse põhjuseks võib olla vererakkude vähesus.

Nahareaktsioonid

Zynlontaga ravitud inimestel on esinenud tõsiseid nahareaktsioone. Kokkupuude päikesevalgusega (sh läbi klaaside või autoakende) võib põhjustada tugevat päikese põletust. Põletuse vältimiseks on oluline kasutada päikesekaitsekreemi ja kanda sobivat riietust. **Teatage kohe arstile või meditsiiniõele**, kui teil tekivad uued või süvenevad nahareaktsioonid. Nähud ja sümptomid on loetletud lõigus 4, alajaotises „Tõsised nahareaktsioonid“.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel ega alla 18-aastastel noorukitel, kuna selles vanuserühmas kasutamise kohta andmed puuduvad.

Muud ravimid ja Zynlonta

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete **võtta mis tahes muid ravimeid**.

Rasestumisvastased vahendid (meestele ja naistele)

Viljastumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid

Zynlontaga ravi ajal ja 10 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist.

Viljastumisvõimeliste partneritega **mehed peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid** Zynlontaga ravi ajal ja 7 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist. Pidage efektiivsete rasestumisvastaste vahendite osas nõu oma arstiga.

Rasedus

Selle ravimi võtmise ajal **ei tohi rasestuda**. Kui te rasestute või arvate end olevat rase, **teatage sellest viivitamatult oma arstile**. Teie arst võib enne Zynlontaga ravi alustamist teha rasedustesti.

Imetamine

Ravi ajal ja 3 kuud pärast viimase annuse saamist **ei tohi rinnaga toita**. Ei ole teada, kas Zynlonta eritub rinnapiima.

Viljakus

Meestel võib Zynlonta **põhjustada viljakusprobleeme, mis võivad mõjutada nende** võimet lapsi eostada. Enne ravi alustamist võite küsida nõu sperma säilitamise kohta. Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zynlonta ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui teil tekivad infusiooniga seotud reaktsioonid või tunnete väsimust, nõrkust või peapööritust (vt lõik 4), ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga ega kasutage tööriistu või masinaid enne, kui tunnete end paremini. Kõrvaltoimete kohta lisateabe saamiseks vt lõik 4.

Zynlonta sisaldab polüsorbaate

Ravim sisaldab 0,4 mg polüsorbaat 20 ühes viaalis, mis vastab 0,2 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas teile Zynlontat manustatakse

Zynlonta manustamine toimub selliste raviprotseduuride tegemises kogenud arsti järelevalve all. See manustatakse **30 minuti jooksul veeni** tilgutades (infusioon).

Ravimi annus põhineb teie kehakaalul. Tavaline algannus on 0,15 mg kehakaalu kg kohta.

Allolevas tabelis on esitatud soovitatavad annused iga ravitsükli kohta.

Soovitatav annus	Tsükel
0,15 mg/kg iga 21 päeva järel	1. tsükel
0,15 mg/kg iga 21 päeva järel	2. tsükel
0,075 mg/kg iga 21 päeva järel	3. tsükel ja järgmised tsüklid

Tõsiste kõrvaltoimete tekkimise korral võib arst teie annust vähendada.

Deksametasooni võtmine koos Zynlontaga

Zynlontaga ravi ajal antakse teile ka teist ravimit nimega deksametasoon, mis aitab vähendada ravist tulenevaid kõrvaltoimeid.

Teile antakse 4 mg deksametasooni, kas suu kaudu või veeni, kaks korda ööpäevas kolme päeva jooksul alates päevast enne Zynlontaga ravi alustamist.

Kui te ei saa päev enne Zynlontaga ravi alustamist deksametasooni, tuleb seda manustada vähemalt 2 tundi enne Zynlonta manustamist.

Kui sageli teile Zynlontat manustatakse

Zynlontat manustatakse üldjuhul iga 3 nädala järel (21-päevase tsükli 1. päeval).

- Kõrvaltoimete tekkevõimaluse vähendamiseks annab arst teile enne iga infusiooni ravimeid.
- Tõsiste kõrvaltoimete tekkimise korral võib arst teie ravi katkestada, edasi lükata või Zynlonta annust muuta (vt lõik 4, alajaotis „Võimalikud kõrvaltoimed“).
- Teie arst teeb Zynlonta kõrvaltoimete kontrollimiseks regulaarselt vereanalüüse.
- Teie arst otsustab, mitu ravitsükli te peate läbima.

Kui teile manustatakse Zynlontat rohkem, kui ette nähtud

Kuna infusiooni manustab teile arst või muu asjakohase väljaõppe saanud meditsiinitöötaja, on üleannustamine ebatõenäoline. Kui teile manustatakse kogemata liiga palju ravimit, jälgib arst teid ja annab teile vajadusel täiendavat ravi.

Kui teil jääb Zynlonta annus vahele

Kui teil jääb Zynlonta annus vahele, tuleb see manustada esimesel võimalusel. Võimalik, et peate järgmise plaanilise annuse manustamise aega muutma tagamaks, et järgmise annuse manustamine toimuks 21 päeva pärast vahelejäänud annuse manustamist. Annustevahelisest 21-päevasest intervallist tuleb kinni pidada.

Kui te lõpetate ravi Zynlontaga

Ärge lõpetage ravi varakult ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata.

Lümfoomi ravi Zynlontaga nõuab üldjuhul mitut infusiooni. Teile tehtavate infusioonide arv oleneb sellest, kuidas te ravile reageerite. Seetõttu peate jätkama ravi Zynlontaga isegi siis, kui teie sümptomid paranevad, kuni arst otsustab, et teie ravi tuleb lõpetada. Kui ravi katkestatakse liiga vara, võivad teie sümptomid uuesti ilmned.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamise ajal on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Tõsised kõrvaltoimed

Nakkused

Zynlontaga ravitud inimestel on esinenud tõsiseid nakkuseid, sealhulgas nakkuseid, mis võivad lõppeda surmaga. Kui te märkate mõnda alljärgnevatest nähtudest või sümptomitest, **teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele:**

- palavik;
- külmavärinad;
- gripilaadsed sümptomid (köha, väsimus või nõrkustunne ja valud kehas);
- tugev peavalu;
- haavad või kriimustused, mis on punased, kuumad, turses või valulikud.

Vedelikupeetus

Teie keha võib Zynlontaga ravi ajal hoida liiga palju vedelikku. See olukord võib olla tõsine. Teil võivad tekkida tursed erinevates kehapiirkondades, sealhulgas teie kätes, jalgades (väga sage) ja kõhupiirkonnas (sageli) või siseorganite, nt teie südamel (sage) ja kopsude (väga sage) piirkonnas. Kui te märkate mõnda alljärgnevatest nähtudest või sümptomitest, **teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele:**

- valu rindkeres (sage);
- hingamisraskused (väga sage);
- tursed mis tahes kehapiirkonnas (väga sage).

Vererakkude vähesus

Vererakkude vähesus (väga sage) võib olla tõsine või raske. Teie arst või meditsiiniõde jälgib Zynlontaga ravi ajal teie verepilti. Kui te märkate verevalumeid või veritsust või ükskõik millist ülalkirjeldatud nakkuse nähtudest või sümptomitest, **teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele.**

Nahareaktsioonid

Zynlontaga ravitud patsientidel on esinenud nahareaktsioone (sage). Mõned neist võivad olla tõsised.

Teatage kohe arstile või meditsiiniõele, kui teil tekivad uued või süvenevad rasked nahareaktsioonid, sh:

- tundlikkus päikesevalguse suhtes, sealhulgas päikesepõletuse sarnased reaktsioonid, nagu naha koorumine ja ärritus pärast kokkupuudet valgusega;
- sügelev nahalööve;
- villide teke nahale;
- tumedate laikude teke nahale;
- ärritus, turse, valu ja/või nahakahjustus süstekohas.

Muud kõrvaltoimed

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage: võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st:

- väsimus ja naha kahvatus;
- kõrvalekalded vereanalüüsides, sh:
 - o neutrofiilide ehk nakkuse vastu võitlevate vere valgeliblede vähesus, mõnikord koos palavikuga;
 - o vereliistakute vähesus, mis võib põhjustada verejooksu ja verevalumeid;
 - o probleemid maksaga;
- isutus;
- iiveldus või oksendamine;
- kõhulahtisus;
- kõhuvalu;
- kõhukinnisus;
- nahapunetus;
- nahalööve;
- sügelus.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st:

- nakkus kopsudes, sh bronhiit või kopsupõletik;
- raske nakkus kogu kehas (sepsis);
- nina- ja kurgunakkus;
- nahalööve, millele on iseloomulik lame punane piirkond nahal, mis on kaetud väikeste kõrgeenenud külmudega;
- lihasevalu;
- liigesevalu;
- selja- ja kaelavalu;
- valu kätes ja jalgades;
- energiapuudus.

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st:

- mädaga täitunud kõrgeenenud kublad nahal;
- ebamugavustunne jäsemetes;
- ebamugavustunne lihastes ja luudes;
- südant ümbritseva membraani põletik.

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- ämblikveenid (katkised veresooned, mis asuvad nahapinna lähedal);
- villid;
- lööve, mis koosneb väga väikestest kuni väikestest vedelikuga täidetud villidest.
- väikesed punased või lillakad täpid/laigud nahal, mis ilmuvad sageli kõigepealt jalgadele ja levivad sealt aeglaselt teistele kehaosadele ning millega tavaliselt ei kaasne valu, sügelust ega turset (naha kollageenne vaskulopaatia);

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zynlontat säilitada

Arst ja apteeker säilitavad Zynlontat teie vähiravihaiglas või -kliinikus.

Selle ravimi säilitamise ja kasutamata jäänud ravimi õigesti hävitamise eest vastutab teie arst, apteeker või meditsiiniõde. Järgmine teave on tervishoiutöötajatele.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ei manustamiskõlblikuks muudetud lahust ega ka lahjendatud infusioonilahust ei tohi lasta külmuda ega hoida otsese päikesevalguse käes.

Zynlonta on tsütotoksiline ravim. Järgida tuleb kohalduvaid spetsiaalseid käsitlemis- ja hävitamismenetlusi.

Kasutamata Zynlonta õigesti hävitamise eest vastutab teie arst või apteeker. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zynlonta sisaldab

- **Toimeaine** on lonkastuksimabtesiriin. Üks viaal sisaldab 10 mg lonkastuksimabtesiriini. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks milliliiter 5 mg lonkastuksimabtesiriini.
- **Teised koostisosad** on: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 20 (E 432), sahharoos (vt lõik 2 „Zynlonta sisaldab polüsorbaate“).

Kuidas Zynlonta välja näeb ja pakendi sisu

Ravim on valge kuni valkjas pulber, mis näeb välja nagu paakunud pulber. See tarnitakse klaasviaalis ja on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Pulber tuleb enne infundeerimist manustamiskõlblikuks muuta ja lahjendada.

Ühes pakendis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ravimiamet.ee>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Tuleb kasutada vähivastaste ravimite õigesti käsitlemise ja hävitamise menetlusi.

Kontsentraadipulbri manustamiskõlblikuks muutmine

- Lõppkontsentratsiooni 5 mg/ml saamiseks tuleb kontsentraadi pulbri iga viaal muuta manustamiskõlblikuks 2,2 ml steriilse süsteveega, lisades süstevett suunaga viaali siseseina poole.
- Keerutage viaali ettevaatlikult, kuni pulber on täielikult lahustunud. Ärge loksutage.
- Kontrollige valmistatud lahust tahkete osakeste ja värvimuutuste suhtes. Lahus peab olema läbipaistev kuni kergelt küttlev ja värvitu kuni kergelt kollane. Ärge kasutage manustamiskõlblikuks muudetud lahust, kui see on värvi muutnud, hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.
- Kui soovitatav säilitusaeg on möödas, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud kasutamata viaalid hävitada.

Lahjendamine intravenoosse infusiooni kotis

- Tõmmake steriilse süstla abil viaalist välja vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud lahust. Kogu viaali allesjäänud ravim tuleb ära visata.
- Lisage Zynlonta manustamiskõlblikuks muudetud lahuse väljaarvutatud annus **5% glükoosiga** täidetud 50 ml intravenoosse infusiooni kotti.
- Segage intravenoosse infusiooni koti sisu, seda aeglaselt ümber pöörates. Ärge loksutage.
- Polüvinüülkloriidist (PVC), polüolefiinist (PO) ja PAB-st (etüleen ja propüleen kopolümeer) valmistatud intravenoosse infusiooni kottide ja Zynlonta vahel ei ole sobimatust täheldatud.
- Zynlontat tuleb manustada spetsiaalse infusioonisüsteemiga, millel on steriilne, mittepürogeenne, valkudega väheseonduv voolikusisene või lisafilter (poori suurus 0,2 või 0,22 mikromeetrit) ja kateeter.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, on kasutusaegne säilitusaeg ja -tingimused kasutaja vastutusel ega tohi ületada 4 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) või 4 tundi toatemperatuuril (20 °C...25 °C), välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine toimub kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 4 tunni jooksul külmkapis (2 °C...8 °C) või 4 tunni jooksul toatemperatuuril (20 °C...25 °C).

Lahjendatud lahus

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ettevalmistatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, on kasutusaegne säilitusaeg ja -tingimused kasutaja vastutusel ega tohi ületada 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) või 8 tundi toatemperatuuril (20 °C...25 °C), välja arvatud juhul, kui lahjendamine toimub kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Ettevalmistatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril (20 °C...25 °C).

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet lonkastuksimabtesiriini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Tuginedes kliinilistest uuringutest ja teaduskirjandusest saadud andmetele naha kollageense vaskulopaatia kohta, sealhulgas mõned ajaliselt raviga väga lähestikku esinenud juhud, ning arvestades usutavat toimetehhanismi ja teiste antikeha-ravimi konjugaatide põhjustatud sarnaseid kõrvaltoimeid, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjuslikku seost lonkastuksimabtesiriini ja naha kollageense vaskulopaatia vahel vähemalt võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et lonkastuksimabtesiriini sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Tuginedes toksilisuse uuringutest ja kliinilistest uuringutest, teaduskirjandusest ja spontaansetest teadetest saadud andmetele kapillaaride lekke sündroomi kohta, sealhulgas mõned ajaliselt raviga väga lähestikku esinenud juhud, ning arvestades usutavat toimetehhanismi, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks lisada raviarstide ja patsientide teadlikkuse suurendamiseks lonkastuksimabtesiriini ravimiteabesse hoiatus kapillaaride lekke sündroomi riski kohta. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et lonkastuksimabtesiriini sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järeldustega ja soovitusi alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Lonkastuksimabtesiriini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et lonkastuksimabtesiriini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.