

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zynlonta 10 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi infuusiokuiva-aineinjektiopullo konsentraattiliuosta varten sisältää 10 mg lonkastuksimabitesiriiniä.

Käyttökuntoon saatettuna 1 ml sisältää 5 mg lonkastuksimabitesiriiniä.

Lonkastuksimabitesiriini on CD19-suunnatun vasta-aineen ja alkyloivan aineen konjugaatti, joka koostuu kiinanhamsterin munasarjasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetusta monoklonaalisesta IgG1-kappavasta-aineesta, joka on humanisoitu ja konjugoitu SG3199:ään, pyrrolobentsodiatsepiini- eli PBD-dimeerin sytotoksiseen alkyloivaan aineeseen, proteaasilla pilkkottavan valiini-alaniinilinkkerin välityksellä. Linkkeriin liitetty SG3199 on nimetty SG3249:ksi, joka tunnetaan myös nimellä tesiriini.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine, jonka muoto on kakkumainen.

4. KLIINiset Tiedot

4.1 Käyttöaiheet

Zynlonta monoterapiana on tarkoitettu niiden aikuisten potilaiden hoitoon, joilla on uusiutunut tai hoitoresistentti diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma (DLBCL) tai korkean pahanlaatuisuusasteen B-solulymfooma (HGBL), kahden tai useamman systeemisen hoitolinjan jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Zynlonta-valmistetta saa antaa vain sellaisen terveystieteiden ammattilaisen valvonnassa, jolla on kokemusta syöpäpotilaiden diagnosoinnista ja hoidosta.

Annostus

Suosittelun Zynlonta-annos on 0,15 mg/kg 21 päivän välein 2 hoitjakson ajan ja sen jälkeen seuraavilla hoitjaksoilla 0,075 mg/kg 21 päivän välein, kunnes sairaus etenee tai toksisuus ei ole hyväksyttävää.

Esilääkitys deksametasonilla

Jos deksametasonin antaminen ei ole vasta-aiheista, sitä annetaan pyrrolobentsodiatsepiiniin (PBD) liittyvien toksisuusvaikutusten lieventämiseksi suun kautta tai laskimoon 4 mg kahdesti päivässä kolmen päivän ajan alkaen vuorokautta ennen Zynlontan antoa. Mikäli deksametasonin antoa ei

aloiteta vuorokautta ennen Zynlonta-valmisteen antoa, suun kautta tai laskimoon annettavan deksametasonin anto on aloitettava vähintään kaksi tuntia ennen Zynlonta-valmisteen antoa.

Viivästynyt tai väliinjäänyt annos

Jos suunniteltu Zynlonta-annos jää väliin, se on annettava mahdollisimman pian, ja annosaikataulua on säädettävä niin, että annosten välinen 21 päivän intervalli säilyy.

Annoksen muuttaminen

Katso seuraavasta taulukosta 1, miten annosta muutetaan hematologisista ja ei-hematologisista hättäväsikutuksista (ks. kohta 4.8) johtuen.

Taulukko 1: Hematologisista ja ei-hematologisista hättäväsikutuksista johtuva Zynlonta-annoksen muuttaminen

Hättäväsikutukset	Vaikeusaste	Annoksen muuttaminen
Hematologiset hättäväsikutukset		
Neutropenia (ks. kohta 4.8)	Absoluuttinen neutrofiilien määrä alle $1 \times 10^9/l$	Keskeytä Zynlonta-valmisteen anto, kunnes neutrofiilien määrä on vähintään $1 \times 10^9/l$
Trombosytopenia (ks. kohta 4.8)	Verihiutaleiden määrä alle 50 000/mikrolitra	Keskeytä Zynlonta-valmisteen anto, kunnes verihiutaleiden määrä on vähintään 50 000/mikrolitra
Ei-hematologiset hättäväsikutukset		
Ödeema tai effuusio (ks. kohta 4.8)	Vaikeusaste vähintään 2	Keskeytä Zynlonta-valmisteen anto, kunnes toksisuus palautuu tasolle 1 tai vähemmän
Muut hättäväsikutukset (ks. kohta 4.8)	Vaikeusaste vähintään 3	Keskeytä Zynlonta-valmisteen anto, kunnes toksisuus palautuu tasolle 1 tai vähemmän

Jos lääkkeen annostelu viivästyy yli 3 viikolla Zynlonta-valmisteen toksisuudesta johtuen, seuraavia annoksia täytyy pienentää 50 prosentilla. Mikäli toksisuus edellyttää annoksen pienentämistä toisen 0,15 mg/kg annoksen (hoitajakso 2) jälkeen, hoitajaksoilla 3 potilaalle annettava annos on 0,075 mg/kg.

Mikäli toksisuus uusiutuu, vaikka annosta on pienennetty kaksi kertaa hättäväsikutuksen jälkeen, on harkittava Zynlonta-valmisteen antamisen lopullista keskeyttämistä.

Vanhukset

Zynlonta-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa ≥ 65 -vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Zynlonta-annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Zynlontaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 15–29 ml/min). Munuaisten vaikean vajaatoiminnan ja loppuvaiheen munuaistaudin (hemodialyysillä tai ilman sitä) vaikutusta lonkastuksimabitesiriinin farmakokinetiikkaan ei tiedetä. Kun näille potilaille annetaan lonkastuksimabitesiriiniä, hättäväsikutusten lisätarkkailu saattaa olla perusteltua.

Eläinmallista (rotta) kerätyt tiedot osoittavat SG3199:n munuais erityksen olevan hyvin vähäistä. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $\leq$ viitearvojen yläraja [ULN] ja aspartaattiaminotransferaasi [AST] $>$ ULN tai kokonaisbilirubiini $>1 - 1,5 \times$ ULN ja mikä tahansa AST).

Zynlontaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $>1,5 \times \text{ULN}$ ja mikä tahansa AST).

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden haittavaikutusten tarkkailua suositellaan.

Pediatriset potilaat

Lonkastusmabitesiriinin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Zynlonta on tarkoitettu annettavaksi laskimoon.

Infuusio annetaan 30 minuutissa laskimoyhteyden kautta.

Zynlontan ekstravasaatioon on liittynyt ärsytys, turvotus, kipu ja/tai kudonvaurio, jotka voivat olla vaikeita (ks. kohta 4.8). Infuusiokohtaa on tarkkailtava lääkkeen antamisen aikana mahdollisen ihonalaisen infiltraation varalta.

Zynlonta on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava noudattaen aseptiikkaa terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Se täytyy antaa käyttämällä erillistä infuusiolyhteyttä, joka on varustettu steriilillä, ei-pyrogeenisella, heikosti proteiineja sitovalla linja- tai lisäsuodattimella (huokoskoko 0,2 tai 0,22 mikrometriä) ja katetrilla.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää sytotoksisen komponentin, joka on kovalenttisesti sitoutunut monoklonaaliseen vasta-aineeseen (ks. kohdasta 6.6 erityiset käsittely- ja hävittämistoimenpiteet).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Effuusio ja ödeema

Zynlontalla hoidetuilla potilailla on raportoitu vakavia effuusioita ja ödeemaa (ks. kohta 4.8).

Potilaita on tarkkailtava uuden tai pahenevan ödeeman tai effuusioiden varalta. Zynlontan anto pitää keskeyttää, jos ödeeman tai effuusion vaikeusaste on vähintään 2, kunnes toksisuus lievenee. Jos potilaalle kehittyy keuhkopussin tai sydänpussin effuusion oireita, kuten uusi hengenahdistus tai sen paheneminen, rintakipu ja/tai askites, kuten vatsan turpoaminen ja pullistuminen, on harkittava diagnostista kuvantamista. Asianmukainen lääketieteellinen hoito ödeemalle tai effuusioille on aloitettava (ks. kohta 4.2).

Luuydinsuppressio

Zynlontalla hoitaminen voi aiheuttaa vakavan tai vaikean luuydinsuppression, mukaan lukien neutropenia, trombosytopenia ja anemia (ks. kohta 4.8).

Ennen jokaisen Zynlonta-annoksen antoa on tarkistettava täydellinen verenkuva. Sytopeniat saattavat edellyttää useammin toistuvaa laboratorioseurantaa ja/tai Zynlontan annon keskeyttämistä, annoksen vähentämistä tai hoidon lopettamista. Soveltuvissa tapauksissa on harkittava profylaktisen granulosityttikasvutekijän antoa (ks. kohta 4.2).

Infektiot

Zynlontalla hoidetuilla potilailla on raportoitu kuolemaan johtavia ja vakavia infektioita, mukaan lukien opportunistiset infektiot ja sepsis (ks. kohta 4.8).

Potilaita on tarkkailtava mahdollisten uusien tai pahenevien infektioiden viittaavien löydösten tai oireiden varalta. Jos infektion vaikeusaste on 3 tai 4, Zynlontaa saa antaa vasta kun infektio on parantunut (ks. kohta 4.2).

Valoherkkyys ja ihoreaktiot

Zynlontalla hoidetuilla potilailla on raportoitu vakavia ihoreaktioita. Zynlontalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ihoreaktioita hoidettiin oraalisilla ja topikaalisilla kortikosteroideilla ja kutinaan vaikuttavalla hoidolla (ks. kohta 4.8).

Potilaita on tarkkailtava uusien tai pahenevien ihoreaktioiden varalta, mukaan lukien valoherkkyysreaktiot. Zynlonta on jätettävä antamatta vaikeiden (vaikeusaste 3) ihoreaktioiden yhteydessä, kunnes oireet lievenevät (ks. kohta 4.2). Potilaita on neuvottava minimoimaan tai välttämään altistusta suoralle luonnolliselle tai keinotekoiselle auringonvalolle, mukaan lukien altistus ikkunalasien läpi. Potilaita on neuvottava suojaamaan iho auringonvalolta pitämällä aurinkosuoja-vaatteita ja/tai käyttämällä aurinkosuoja-vaalimisteita. Ihoreaktion tai ihottuman kehittyessä on harkittava dermatologista konsultaatiota (ks. kohta 5.3).

Alkio- ja sikiötoksisuus

Zynlonta voi vahingoittaa alkiota tai sikiötä, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle, koska se sisältää genotoksisen yhdisteen (SG3199), joka vaikuttaa aktiivisesti jakautuviin soluihin.

Raskaana oleville naisille on kerrottava sikiölle koituvan riskin mahdollisuudesta.

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä Zynlonta-hoidon aikana ja 10 kuukauden ajan viimeisen Zynlonta-annoksen jälkeen. Miehiä, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä Zynlonta-hoidon aikana ja 7 kuukauden ajan viimeisen Zynlonta-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Hedelmällisyys

Ei-kliinisissä tutkimuksissa lonkastuksimabitesiriiniin liittyi kivistoksisuutta, joten se saattaa haitata miehen lisääntymistoimintoja ja hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ihmisille ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia lonkastuksimabitesiriinin, vapaan tesiriinin, SG3199:n ja niihin liittyvien metaboliittien osalta.

Kliinisesti tärkeät farmakokineettiset yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisiä (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Miesten ja naisten ehkäisy

Naiset

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä lonkastuksimabitesiriini-hoidon aikana ja vähintään 10 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen.

Miehet

Mahdollisen genotoksisuuden vuoksi miehiä, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä lonkastuksimabitesiriini-hoidon aikana ja vähintään 7 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Lonkastuksimabitesiriinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Lonkastuksimabitesiriinin vaikutusta eläinten lisääntymiseen ei ole tutkittu. Zynlonta saattaa aiheuttaa alkio- ja sikiötoksisuutta, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle, sillä se sisältää genotoksisen yhdisteen (SG3199) ja vaikuttaa aktiivisesti jakautuviin soluihin. Zynlontaa ei suositella raskauden aikana, ellei naisen saama mahdollinen hyöty ole suurempi kuin sikiölle koituva mahdollinen riski. Zynlontaa ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Ennen Zynlontan käytön aloittamista kehoitetaan tekemään raskaustesti.

Imetys

Lonkastuksimabitesiriinin tai SG3199:n esiintymisestä rintamaidossa, vaikutuksista imeväiseen tai maidontuotantoon ei ole olemassa tietoja. Imeväisiin kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imettäminen tulee lopettaa Zynlonta-hoidon ajaksi ja vähintään 3 kuukauden ajaksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläintutkimusten tulosten perusteella lonkastuksimabitesiriini saattaa heikentää miehen hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3). Siksi tällä lääkkeellä hoidettavia miehiä on neuvottava harkitsemaan spermanäytteiden tallettamista ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Zynlontalla ei ole haitallista vaikutusta tai vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Lonkastuksimabitesiriiniä saavilla potilailla on kuitenkin raportoitu väsymystä ja tämä on otettava huomioon ajamisessa ja koneiden käytössä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Raportoiduista haittavaikutuksista lonkastuksimabitesiriinillä yleisimmät olivat lisääntynyt γ -glutamylitransferaasi (35,8 %), neutropenia (34,9 %), väsymys (30,2 %), anemia (28,8 %), trombositopenia (28,4 %), pahoinvointi (26,5 %), perifeerinen ödeema (23,3 %) ja ihottuma (20,0 %). Yleisimmät vaikeat haittavaikutukset ($\geq$ vaikeusaste 3) olivat neutropenia (24,2 %), lisääntynyt γ -glutamylitransferaasi (17,2 %), trombositopenia (15,8 %), anemia (11,6 %) ja infektiot (9,8 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset olivat kuumeinen neutropenia (3,3 %), vatsakipu, hengenahdistus ja keuhkopussin effuusio (jokainen 1,9 %). Keuhkoinfektio tunnistettiin haittavaikutuksena (0,5 %), johon liittyi kuolema.

Hoidon lopettamiseen johtavista haittavaikutuksista yleisimmät olivat lisääntynyt γ -glutamyyli transferaasi (8,8 %), perifeerinen ödeema (2,8 %), trombositopenia (1,9 %), keuhkopussin ja sydänpussin effuusio (1,4 % kumpikin).

Haittavaikutuksista johtuvan annoksen muuttamisen tai keskeyttämisen yleisyys oli 47,4 %. Annoksen vähentämiseen yleisimmin johtava haittavaikutus oli lisääntynyt γ -glutamyyli transferaasi (3,3 %) ja annoksen siirtämiseen johtavista haittavaikutuksista yleisimmin esiintyviä olivat lisääntynyt γ -glutamyyli transferaasi (17,7 %), neutropenia (11,2 %) ja trombositopenia (7,9 %).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutusten yleisyydet perustuvat uusiutunutta tai hoitoresistenttiä DLBCL:ää sairastaneeseen 215 potilaaseen, jotka olivat saaneet Zynlontaa laskimoinfuusiona suositellulla aloitusannoksella (0,15 mg/kg) kahdessa monoterapiatutkimuksessa ja joista 145 potilasta osallistui vaiheen 2 avaintutkimukseen ADCT-402-201 (LOTIS-2) ja 70 potilasta osallistui vaiheen 1 tutkimukseen (ADCT-402-101). Näiden potilaiden Zynlontalle altistumisajan mediaani oli 45 päivää (vaihteluväli 1–569 päivää).

Ellei toisin ilmoiteta, haittavaikutusten yleisyydet kliinisissä tutkimuksissa perustuvat kaikista syistä johtuvien haittavaikutusten yleisyyksiin, jolloin osa haittavaikutustapahtumista saattaa lääkevalmisteen sijasta aiheutua muista syistä, kuten itse sairaudesta, muista lääkevalmisteista tai asiaan liittymättömistä syistä.

Haittavaikutukset esitetään MedDRA-elinjärjestelmän mukaisesti ja jaotellaan yleisyysluokkiin hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on jokaisessa yleisyysluokassa esitetty haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Zynlontasta raportoidut haittavaikutukset aikuispotilailla, joilla on uusiutunut tai hoitoresistentti DLBCL

MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot		Keukokuume ^a (sisältää keuhkoinfektion) Ylähengitystieinfektio Sepsis Alahengitystieinfektio	
Veri ja imukudos	Anemia Neutropenia Trombositopenia	Kuumeinen neutropenia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Alentunut ruokahalu	Nesteretentio	Nesteylimäärä
Hermosto		Letargia	
Sydän		Sydänpussin effuusio	Sydänpussitulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Pleuraeffuusio Hengenahdistus ^b		
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu ^c Ripuli Pahoinvointi Oksentelu Ummetus	Askites	

MedDRA- elinjärjestelmä- luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudosis	Ihottuma Kutina Eryteema	Valoherkkyysreaktio Makulopapulaarinen ihottuma Ihon hyperpigmentaatio Kutiava ihottuma Kasvojen turvotus Rakkulaihottuma	Pustulaarinen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Niskakipu Raajakipu Selkäkipu Muskuloskeetaalinen kipu Myalgia Muskuloskeetaalinen rintakipu	Muskuloskeetaaliset vaivat Raajavaivat
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Perifeerinen ödeema Väsymys	Kasvojen ödeema Voimattomuus Perifeerinen turvotus Turvotus Ei-sydänperäinen rintakipu	Yleistynyt ödeema Ödeema
Tutkimukset	Lisääntynyt γ -glutamyyli-transferaasi Lisääntynyt aspartaattiamino-transferaasi Lisääntynyt alaniiniamino-transferaasi Lisääntynyt veren alkalinen fosfataasi		
a Vaikeusasteeseen 5 liittyviä haittavaikutuksia b Hengenahdistus sisältää hengenahdistuksen ja rasisushengenahdistuksen c Vatsakipu sisältää vatsakivun, vatsavaivat, alavatsakivun ja ylävatsakivun			

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Effuusio ja ödeema

Zynlontalla hoidetuilla potilailla ilmeni vakavaa effuusiota ja ödeemaa. Vaikeusasteen ≥ 3 ödeemaa ja effuusiota esiintyi 5,6 %:lla potilaista. Vaikeusasteen 3 tai 4 sydänpussin effuusiota esiintyi 1,4 %:lla potilaista. Vaikeusasteen 3 keuhkopussin effuusiota esiintyi 2,8 %:lla, vaikeusasteen 3 perifeeristä ödeemaa ja askitesta kumpaakin 1,4 %:lla ja vaikeusasteen 3 perifeeristä turvotusta 0,5 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4). Effuusio ja ödeema johtivat hoidon keskeyttämiseen 5,1 %:lla potilaista. Kuolemaan johtavia effuusio- tai ödeematahtumia ei ollut. Mediaaniaika vaikeusasteen ≥ 3 effusion ja ödeeman puhkeamiseen oli vastaavasti 115 päivää ja 101 päivää (ks. kohta 4.4).

Luuydinsuppressio

Zynlonta-hoito voi aiheuttaa vaikean luuydinsuppression. Vaikeusasteen 3 tai 4 neutropeniaa esiintyi 24,2 %:lla, vaikeusasteen 3 tai 4 trombositopeniaa 15,8 %:lla ja vaikeusasteen 3 tai 4 anemiaa 11,6 %:lla potilaista. Kuumeinen neutropenia oli 3,3 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4). Trombositopenia ja neutropenia johtivat hoidon keskeyttämiseen vastaavasti 1,9 %:lla ja 0,5 %:lla potilaista. Anemia ei ollut keskeyttämisen syy yhdelläkään potilaalla (ks. kohta 4.4). Mediaaniaika vaikeusasteen 3 tai 4

neutropenian, trombositopenian ja anemian puhkeamiseen oli vastaavasti 36,0 vuorokautta, 28,5 vuorokautta ja 22,0 vuorokautta (ks. kohta 4.4).

Infektiot

Zynlontalla hoidetuilla potilailla esiintyi kuolemaan johtavia ja vakavia infektioita, mukaan lukien opportunistiset infektiot ja sepsis. Vaikeusasteen ≥ 3 infektioita esiintyi 9,8 %:lla potilaista ja siihen liittyvä kuolemaan johtava infektio 0,5 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4). Infektiot johtivat hoidon keskeyttämiseen 0,9 %:lla potilaista.

Ihoreaktiot

Zynlontalla hoidetuilla potilailla esiintyi vaikeita ihoreaktioita. Vaikeusasteen 3 ihoreaktioita esiintyi 3,7 %:lla ja niihin sisältyivät valoherkkyysreaktio (1,4 %), ihottuma (0,9 %), pustulaarinen ihottuma (0,5 %), makulopapulaarinen ihottuma (0,5 %) ja eryteema (0,5 %) (ks. kohta 4.4). Vaikeusasteen 4 tai vaikeusasteen 5 ihoreaktioita ei ollut. Kolme (3) potilasta (1,4 %) lopetti Zynlontan käytön vaikeusasteen 1–2 ihoreaktioiden takia eikä yksikään potilas lopettanut Zynlontan käyttöä vaikeasta ihoreaktiosta johtuen. Mediaaniaika vaikeusasteen 3 valoherkkyysreaktioiden puhkeamiseen oli 32,0 vuorokautta ja ihon vaikeusasteen 3 ei-valoherkkyysreaktioiden puhkeamiseen oli 56,0 vuorokautta (ks. kohta 4.4).

Zynlontalla hoidetuilla potilailla on raportoitu vakavia ihoreaktioita. Zynlontalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ihoreaktioita hoidettiin oraalilla ja topikaalisilla kortikosteroideilla ja kutinaan vaikuttavalla hoidolla (ks. kohta 4.4).

Maksan toimintakokeet

Maksan epänormaalia toimintaa osoittavissa kokeissa vaikeusastetta ≥ 3 esiintyi 19,5 %:lla potilaista, lisääntynyttä γ -glutamylitransferaasia (GGT) vaikeusasteella 3 tai 4 esiintyi 17,2 %:lla potilaista. GGT:n lisääntyminen johti annoksen siirtämiseen, annoksen pienentämiseen tai hoidon lopettamiseen vastaavasti 17,7 %:lla, 3,3 %:lla ja 8,8 %:lla potilaista. Vaikeusasteen 3 lisääntynyttä alaniiniaminotransferaasia esiintyi 2,8 %:lla, lisääntynyttä veren alkalista fosfataasia 1,4 %:lla ja lisääntynyttä aspartaattiaminotransferaasia 0,9 %:lla potilaista. Lisääntynyt veren bilirubiini havaittiin 2,8 %:lla potilaista, vaikeusasteen 3 esiintyessä 1,4 %:lla potilaista.

Markkinoille tulon jälkeiset kokemukset

Zynlontan markkinoille tulon jälkeisissä raporteissa on tunnistettu seuraavat lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset. Aina ei voida luotettavasti arvioida haittavaikutusten yleisyyttä tai määrittää niiden syy-yhteyttä lääkkeelle altistumiseen, koska näiden haittavaikutusten raportointi on ollut vapaaehtoista ja populaation koko tuntematon.

Iho ja ihonalainen kudokset: teleangiektasia, rakkulat, rakkulaihottuma (yleisyyttä ei tiedetä).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Havaitun toksisuuden hallinnassa on käytettävä oireenmukaista hoitoa ja standardeja tukihoidotoimenpiteitä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat, antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, muut monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, ATC-koodi: L01FX22

Vaikutusmekanismi

Lonkastuksimabitesiriini on CD19:ään suunnattu vasta-ainekonjugoitu solunsalpaaja (ADC). Monoklonaalinen IgG1-kappavasta-ainekomponentti sitoutuu ihmisen CD19:ään, transmembraaniproteiiniin, jota ilmennetään B-solulinjasta peräisin olevien solujen pinnalla. Pieni molekyylikomponentti on SG3199, PBD-dimeeri ja alkyloiva aine.

Kun lonkastuksimabitesiriini on sitoutunut CD19:ään, solu internalisoi sen, minkä jälkeen SG3199 vapautuu proteolyytisen pilkkoutumisen välityksellä. Vapautunut SG3199 sitoutuu DNA:n matalaan uurteeseen ja muodostaa erittäin sytotoksisia DNA-juosteiden välisiä kytköksiä, johtaen solukuolemaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Hoitojaksolla 1 suurempaan lonkastuksimabitesiriinialtistukseen liittyi suurempi teho, kun annos oli 0,015 – 0,2 mg/kg (0,1–1,33-kertainen suositeltuun enimmäisannokseen nähden). Suurempaan lonkastuksimabitesiriinialtistukseen hoitojaksossa 1 liittyi joidenkin vaikeusastetta ≥ 2 olevien haittavaikutusten suurempi esiintyvyys, mukaan lukien iho- ja kynsireaktioiden, maksan toimintakokeen poikkeavuuksien ja lisääntyneen γ -glutamyyli transferaasin suurempi esiintyvyys.

Sydämen elektrofysiologia

Kun hoitoannos hoitojakson 1 ja hoitojakson 2 aikana on suositeltu enimmäisannos 0,15 mg/kg, lonkastuksimabitesiriini ei aiheuta suuria keskimääräisiä lisäyksiä (ts. > 20 ms) korjattuun QT-aikaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

Zynlontan tehoa arvioitiin avoimessa yksihaarisessa ADCT-402-201 (LOTIS-2) -tutkimuksessa 145 potilaalla, joilla oli uusiutunut tai hoitoresistentti diffuusi suurisoluinen B-solulyymfooma (DLBCL) vähintään 2 edeltävän systeemisen hoito-ohjelman jälkeen. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli kookas tautimassa (eli yhdenkin tuumorin koko ≥ 10 cm pisimmässä suunnassa), matalammasta vasteosuudesta johtuen, ja aktiivinen keskushermoston lymfooma. Potilaat saivat Zynlontaa 0,15 mg/kg 3 viikon välein 2 hoitojakson ajan, ja seuraavilla hoitojaksoilla 0,075 mg/kg 3 viikon välein. Potilaita hoidettiin 1 vuoden ajan tai pitempään, jos siitä oli kliinistä hyötyä, tai kunnes sairaus eteni tai toksisuus ei ollut hyväksyttävää.

Zynlontaa saaneilla 145 potilaalla hoitojaksojen mediaanimäärä oli 3 (vaihteluväli 1–26), ja 60 % sai vähintään 3 hoitojaksoa ja 34 % vähintään 5 hoitojaksoa. Kaksitoista (12) potilasta sai kantasolusiirron välittömästi Zynlonta-hoidon jälkeen.

Tutkimukseen osallistuneiden 145 potilaan mediaani-ikä oli 66 vuotta (vaihteluväli 23–94), 14 % oli vähintään 75-vuotiaita, miespuolisia 59 % ja 94 %:lla ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokitus oli 0–1. Rotu raportoitiin 97 %:lla potilaista; näistä potilaista 90 % oli valkoihoisia, 3 % tummaihoisia ja 2 % aasialaisia. Diagnoosi oli tarkemmin määrittelemätön DLBCL (DLBCL NOS) 88 %:lla (mukaan lukien 20 %:lla matalan pahanlaatuisuusasteen lymfoomasta alkunsa saanut DLBCL) ja korkean pahanlaatuisuusasteen B-solulyymfooma 7 %:lla. Edeltävien hoitojen mediaanilukumäärä oli 3 (vaihteluväli 2–7). 43 %:a potilaista oli saanut 2 edeltävää hoitoa, kun taas 24 % oli saanut 3 edeltävää hoitoa ja 32 % yli 3 edeltävää hoitoa. 63 %:lla potilaista oli hoitoresistentti sairaus, 17 %:lle oli tehty aiemmin kantasolusiirto ja 9 %:lle CAR-T-soluhoido (chimeric antigen receptor, CAR).

Tehon arviointi perustui kokonaisvastelukuun (overall response rate, ORR), jonka riippumaton arviointikomitea (Independent Review Committee, IRC) määrittä käyttämällä Lugano 2014 -kriteereitä (taulukko 3). Seuranta-ajan mediaani oli 7,8 kuukautta (vaihteluväli 0,3–31).

Taulukko 3: Tehotulokset potilailla, joilla on uusiutunut tai hoitoresistentti DLBCL

Tehoparametri	Zynlonta N = 145
Kokonaisvasteluku IRC:n^a mukaan, (95 % CI)	48,3 % (39,9, 56,7)
Täydellinen vaste (95 % CI)	24,8 % (18,0, 32,7)
Mediaaniaika vasteeseen (vaihteluväli), kuukautta	1,3 (1,1, 8,1)
Vasteen kesto (DOR)	N = 70
Mediaani (95 % CI), kuukautta	13,4 (6,9, NE)
CI = luottamusväli, NE = ei arvioitavissa ^a IRC = Lugano 2014 -kriteereitä käyttävä riippumaton arviointikomitea	

Immunogeenisuus

Kuten kaikilla terapeuttisilla proteiineilla myös lonkastuksimabitesiriinillä hoidettavien potilaiden on mahdollista saada immuunivaste. ADCT-401-201:ssä (LOTIS-2) yksikään 134 potilaasta ei ollut vasta-ainepositiivinen lonkastuksimabitesiriinille hoidon jälkeen.

Läkkäät potilaat

Suurisoluista B-solulyymfoomaa sairastavista 145 potilaasta, jotka saivat Zynlontaa ADCT-401-201 (LOTIS-2) -tutkimuksessa, 55 % oli iältään vähintään 65 vuotiaita. Näiden potilaiden ja nuorempien potilaiden välillä ei havaittu kokonaiseroja turvallisuudessa eikä tehossa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Zynlontan käytöstä B-solu-non-Hodgkin-lymfooman (B-NHL) hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Taulukossa 4 esitetään lonkastuksimabitesiriinialtistus hyväksytyllä annostussuosituksella hoitojaksolla 2 ja vakaassa tilassa. Vakaassa tilassa lonkastuksimabitesiriinin $C_{\max}$ oli 39,0 % pienempi kuin $C_{\max}$ toisen annoksen jälkeen. Vakaan tilan saavuttamiseen tarvittava aika oli noin 15 viikkoa.

Taulukko 4: Lonkastuksimabitesiriinialtistuksen parametrit

Aika	C _{max} (ng/ml)	AUC _{tau} (ng • vrk/ml)
Hoitojakso 2	2 795 (36,4 %)	22 082 (46,0 %)
Vakaa tila	1 705 (31,6 %)	16 265 (34,9 %)

C_{max} = Seerumipitoisuuden ennustettu enimmäismäärä; AUC_{tau} = Annosteluvälillä käyrän alle jäävä pinta-ala.

Tiedot esitetty geometrisena keskiarvona ja vaihtelukertoimenä (% VK)

Imeytyminen

Zynlonta annetaan laskimoinfuusiona. Muita antoreittejä ei ole tutkittu.

Jakautuminen

Lonkastuksimabitesiriinin jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (VK %) oli 7,14 (22,9 %) 1.

In vitro -tutkimukset

SG3199 on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti mutta ei rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP), orgaanista anionia kuljettavan polypeptidin (OATP)1B1, OATP1B3:n eikä orgaanisen kationin kuljettajan (OCT)1 substraatti.

Kliinisesti merkityksellisillä konjugoitumattoman SG3199:n pitoisuuksilla SG3199 ei estä seuraavia: P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, orgaanisen anionin kuljettaja (OAT)1, OAT3, OCT2, OCT1, (MATE)1 (multi-antimicrobial extrusion protein), MATE2-K tai sappisuolapumppu (BSEP).

Metabolia/biotransformaatio

Lonkastuksimabitesiriinin monoklonaalisen vasta-aineosan oletetaan metaboloituvan pieniksi peptideiksi katabolisia reittejä myöten. Pieni sytotoksiinimolekyyli, SG3199, metaboloituu CYP3A4/5:n avulla *in vitro*.

In vitro -tutkimukset

Sytokromi P450 (CYP) -entsyymit: SG3199 ei estä entsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eikä CYP3A4/5 kliinisesti merkityksellisillä konjugoitumattoman SG3199:n pitoisuuksilla.

Eliminaatio

Lonkastuksimabitesiriinin puhdistuman geometrinen keskiarvo (VK %) laski ajan myötä yhden annoksen jälkeen arvosta 0,34 l/vrk (53,2 %) arvoon 0,26 l/vrk (37,2 %) vakaassa tilassa. Lonkastuksimabitesiriinin puoliintumisajan keskiarvo (keskihajonta) oli 15,8 (6,26) vrk hoitojaksolla 1 ja 20,5 (5,72) vrk vakaassa tilassa.

Erittyminen

SG3199:n pääeritysreittejä ei ole tutkittu ihmisillä. Eläinmallista (rotta) kerätyt tiedot osoittavat munuais erityyksen olevan hyvin vähäistä. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

Erityiset potilasryhmät

Iän (20 – 94 vuotta), sukupuolen, rodun (valkoihoinen verrattuna tummaihoiseen), kehonpainon (42,1 – 160,5 kg), ECOG-statuksen (0 – 2) tai lievän tai kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan (CrCl 30 – <90 ml/min Cockcroft-Gaultin kaavaa käytettäessä) perusteella lonkastuksimabitesiriinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Lonkastuksimabitesiriinin puhdistuma potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30 – <90 ml/min Cockcroft-Gaultin kaavaa käytettäessä), ei eronnut merkittävästi potilaista, joiden munuaistoiminta on normaali.

Eläinmallista (rotta) kerätyt tiedot osoittavat SG3199:n munuais erityyksen olevan hyvin vähäistä. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $\leq$ ULN ja AST $>$ ULN tai kokonaisbilirubiini $>1 - 1,5 \times$ ULN ja mikä tahansa AST) saattaa lisätä altistusta konjugoitumattomalle SG3199:lle. Kliinisesti merkittävää vaikutusta lonkastuksimabitesiriinin farmakokinetiikkaan ei kuitenkaan ollut.

Zynlonta-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $> 1,5 \times$ ULN ja mikä tahansa AST)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Lonkastuksimabitesiriinille tai SG3199:lle ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Genotoksisuus

SG3199 oli genotoksinen *in vitro* -mikrotumatestissä ja kromosomipoikkeavuusmäärittämisessä, jossa käytettiin ihmisen lymfosittejä klastogeenisen mekanismin välityksellä. Nämä tulokset ovat yhtäpitäviä SG3199:n farmakologisen vaikutuksen kanssa kovalenttisesti DNA:ta silloittavana aineena. Bakteerien käänteismutaatiomäärittämisessä (Ames-testi) tulokset olivat tuloksettomia sytotoksisuudesta johtuen.

Lisääntymistoksisuus

Eläimille ei ole tehty erillisiä lisääntymistoksisuustutkimuksia lonkastuksimabitesiriinillä.

Zynlontan sytotoksinen komponentti, SG3199, kuitenkin ristisitoo DNA:ta, on genotoksinen ja on toksinen vilkkaasti jakautuville soluille, mikä viittaa sen mahdollisuuteen aiheuttaa sikiö-alkiotoksisuutta.

Hedelmällisyys

Lonkastuksimabitesiriinillä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia.

Tulokset jaavanmakakeilla tehdyistä uusinta-annoksen toksisuustutkimuksista annettaessa lonkastuksimabitesiriiniä laskimoon osoittavat, että miehen lisääntymistoiminta ja hedelmällisyys saattaa mahdollisesti heikentyä. Lonkastuksimabitesiriinin antaminen jaavanmakakeille 3 viikon välein 0,6 mg/kg ja yhteensä 2 annosta tai 3 viikon välein 0,3 mg/kg 13 viikon ajan ja yhteensä 5 annosta johti haittavaikutuksiin, joihin sisältyi kivesten ja lisäkiveksen alentunut paino ja/tai koko, siittiötiehyiden atrofia, itusolujen rappeutuminen ja/tai lisäkivesten siittiömäärän väheneminen. Eläimille annetun annoksen ollessa 0,3 mg/kg altistus (AUC) on noin 3 kertaa altistus, jonka ihmisille suositeltu enimmäisannos [MRHD] 0,15 mg/kg saa aikaan. Löydökset eivät olleet palautuvia 12-viikkoisen palautumisjakson lopussa 4 tai 13 viikkoa jatkuneen annoksen antamisen jälkeen.

Toksisuudet

Jaavanmakakeilla tehdyissä uusinta-annoksen toksisuustutkimuksissa lonkastuksimabitesiriinin antoon laskimoon liittyi munuaistoksisuus, mukaan lukien munuaisten lisääntynyt paino ja nefropatia vaihtelevalla reversiibelillä tulehduksella ja fibroosilla.

Jaavanmakakeissa havaittiin mahdollisesti valotoksisuuteen liittyviä mustia iholäiskiä, ja ne näkyivät vielä 12 viikkoa jatkuneen hoitovapaan jakson jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
L-histidiinimonohydrokloridi
Polysorbaatti-20
Sakkaroosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa eikä sekoittaa infuusiona muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

5 vuotta

Käyttövalmiiksi saatettu liuos

Mikrobiologiselta näkökannalta katsottuna käyttövalmiiksi saatettu liuos on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä sitä pitäisi säilyttää pitempään kuin neljä tuntia jäähdytettynä (2–8 °C) tai 4 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C), jollei käyttövalmiiksi saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. On osoitettu, että käyttövalmiiksi saatettu liuos pysyy käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina, jos säilytys jäähdytettynä (2–8 °C) kestää enintään 4 tuntia tai huoneenlämmössä (20–25 °C) 4 tuntia.

Laimennettu liuos

Mikrobiologiselta näkökannalta katsottuna valmis infuusioliuos on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä sitä pitäisi säilyttää pitempään kuin 24 tuntia jäähdytettynä (2–8 °C) tai 8 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C), jollei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. On osoitettu, että valmis infuusioliuos pysyy käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina, jos säilytys huoneenlämmössä (20–25 °C) kestää enintään 24 tuntia.

Älä käytä lääkevalmistetta, jos säilytysolosuhteet ylittävät nämä rajoitukset.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lonkastuksimabitesiriini 10 mg toimitetaan injektiopullossa (kirkas tyyppi 1 lasi), jossa on tulppa (teflonpäällysteinen kumi), alumiinisineti ja irti napsautettava muovikorkki. Pakkauksessa on yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varotoimet

Zynlonta sisältää sytotoksisen komponentin ja se on annettava sytotoksisten aineiden käyttöön harjaantuneen lääkärin valvonnassa. On noudatettava antineoplastisten ja sytotoksisten lääkevalmisteiden käsittelyyn ja hävittämiseen tarkoitettuja asianmukaisia toimenpiteitä.

Tämän lääkevalmisteen käsittelyssä on koko ajan noudatettava asianmukaista aseptiikkaa.

Käyttövalmiiksi saatettu tuote ei sisällä säilytysainetta ja on tarkoitettu vain yhteen annokseen.

Zynlonta on saatettava käyttökuntoon injektionesteisiin käytettävällä steriilillä vedellä ja laimennettava ennen antamista infuusionestepussiin, joka sisältää 5 % glukoosia.

Ei käyttövalmiiksi saatettu liuos eikä laimennettu infuusioliuos saa jäätyä eikä altistua suoralle auringonvalolle.

Annoksen laskeminen

Laske tarvittava kokonaisannos (mg) potilaan painon ja määrätyn annoksen perusteella (ks. kohta 4.2).

- Laskettuun annokseen saatetaan tarvita useampi kuin yksi injektiopullo.

Kuiva-aineen välikonsentraattia varten käyttökuntoon saattaminen

- Saata käyttökuntoon yksi injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraattia varten käyttämällä 2,2 ml:aa injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä ohjaamalla vesivirta injektiopullon sisäpintaa kohti, niin että lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml.
- Pyöritä injektiopulloa kevyesti, kunnes kuiva-aine on täysin liennut. Ei saa ravistaa.
- Tarkista, onko käyttökuntoon saatetussa liuoksessa hiukkasia tai värjäymiä. Liuoksen täytyy näyttää kirkkaalta tai hieman opaalinhoitoiselta, värittömältä tai hieman keltaiselta. Käyttökuntoon saatettua liuosta ei saa käyttää, jos se on värjäytynyt, samea tai sisältää näkyviä hiukkasia.
- Käyttämätön injektiopullo on hävitettävä käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen, jos suositeltu säilytysaika on ylittynyt.

Laimentaminen infuusionestepussiin

- Vedä injektiopullostas tarvittava tilavuus käyttövalmiiksi saatettua liuosta steriiliin ruiskuun. Jos injektiopulloon jää liuosta, hävitä se.
- Lisää laskettu annostilavuus käyttövalmiiksi saatettua Zynlonta-liuosta 50 ml:n infuusionestepussiin, jossa on **5 % glukoosia**.
- Sekoita infuusionestepussia kevyesti kääntämällä pussia hitaasti ylösalaisin. Ei saa ravistaa.
- Yhteensopimattomuuksia ei ole havaittu Zynlontan ja infuusionestepussien välillä, joiden tuotetta koskevat materiaalit ovat polyvinyylikloridi (PVC), polyolefiini (PO) ja PAB (eteenin ja propeenin kopolymeeri).
- Zynlonta on annettava käyttämällä erillistä infuusioryhteyttä, joka on varustettu steriilillä, ei-pyrogeenisella, heikosti proteiineja sitovalla linja- tai lisäsuodattimella (huokoskoko 0,2 tai 0,22 mikrometriä) ja katetrilla.

Hävittäminen

Zynlonta on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1695/001

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. joulukuuta 2022
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. marraskuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Zynlontan markkinoille saattamista on myyntiluvan haltijan oltava yksimielinen jokaisen jäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa valotoksisuusriskin minimointiin tarkoitetun materiaalin, mukaan lukien viestintävälineet, jakelumodaliteetit ja kaikki muut ohjelman osat, sisällöstä ja muodosta.

Lisämateriaali riskien minimoimiseksi on tarkoitettu vähentämään valoherkkyyssreaktioiden riskiä.

Myyntiluvan haltijan täytyy varmistaa, että jokaisessa Zynlonta-valmistetta markkinoivassa jäsenvaltiossa kaikki terveydenhuollon ammattilaiset, joiden oletetaan määräävän Zynlonta-valmistetta potilaalle, ja kaikki potilaat, joiden oletetaan käyttävän Zynlonta-valmistetta, saavat seuraavan riskien minimointiin tarkoitetun materiaalin:

- Potilaan huomiokortti
 - Zynlonta-valmistetta määrääville lääkäreille on toimitettu potilaan huomiokortteja jaettavaksi Zynlonta-valmistetta (lonkastuksimabitesiriiniä) saaville potilaille, joilla on uusiutunut tai hoitoresistentti diffuusi suurisolainen B-solulymfooma (DLBCL) tai korkean pahanlaatuisuusasteen B-solulymfooma (HGBL)
 - Potilaan on pidettävä tämä kortti aina mukanaan. Siinä on seuraavia, potilaille ratkaisevan tärkeitä turvallisuustietoja:
 - Zynlonta-hoito saattaa lisätä potilaiden riskiä saada valoherkkyysoireita
 - Valoherkkyysoireiden löydökset ja oireet
 - Ohjeet suoralle tai epäsuoralle auringonvalolle altistumisen välttämiseksi ja ihottuman ilmetessä terveydenhuollon ammattilaisen puoleen kääntymisestä
 - Varoitusviesti potilasta eri tilanteissa hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, hätätilanteet mukaan lukien, potilaan Zynlonta-hoidosta

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Lonkastuksimabitesiriinin tehon ja turvallisuuden vahvistamiseksi uusiutunutta tai hoitoresistenttiä diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa (DLBCL) tai korkean pahanlaatuisuusasteen B-solulymfoomaa (HGBL) sairastavien aikuisten hoidossa kahden tai useamman systeemisen hoitolinjan jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tiedot ADCT-402-311-tutkimuksesta (LOTIS-5), vaiheen 3 tutkimuksesta, jossa lonkastuksimabitesiriiniä annetaan yhdessä rituksimabin kanssa (Lonca-R) ja verrataan immunokemoterapiaan potilailla, joilla on uusiutunut tai hoitoresistentti DLBCL.	Q4/2027

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zynlonta 10 mg kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
lonkastuksimabitesiriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio pullo sisältää 10 mg lonkastuksimabitesiriiniä.
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 5 mg lonkastuksimabitesiriiniä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridi, polysorbaatti-20, sakkaroosi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektio pullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Annetaan laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen.
Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen
Ei saa ravistaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1695/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zynlonta 10 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
lonkastuksimabitesiriini
Annetaan laskimoon

2. ANTOTAPA

Annetaan laskimoon (i.v.) käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 mg

6. MUUTA

Sytotoksinen

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zynlonta 10 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos lonkastuksimabitesiriini

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zynlonta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zynlontaa
3. Miten Zynlontaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zynlontan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zynlonta on ja mihin sitä käytetään

Zynlonta on syöpälääke, jonka sisältämä vaikuttava aine on lonkastuksimabitesiriini.

Zynlontalla hoidetaan aikuisilla tiettyntyyppistä syöpää, jota kutsutaan **diffuusiksi suurisoluiseksi B-solulymfoomaksi (DLBCL)** ja joka on uusiutunut kahden tai useamman hoidon jälkeen tai joka ei ole reagoinut edelliseen hoitoon.

Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma on syöpä, joka kehittyy B-lymfosyyteiksi kutsutusta valkosolutyypistä (kutsutaan myös B-soluksi).

Käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos haluat kysyä, miten Zynlonta toimii tai miksi lääkäri on määrännyt sinulle tätä lääkettä.

Miten Zynlonta vaikuttaa?

Lonkastuksimabitesiriini koostuu kahdesta osasta; vasta-aineesta (tietynlainen proteiini, joka on muokattu tunnistamaan tietty kohde ja sitoutumaan siihen) ja sytotoksisesta aineesta (lääke, joka kykenee tappamaan soluja, mukaan lukien syöpäsoluja). Tämän lääkkeen sisältämä vasta-aine on suunniteltu kiinnittymään CD19:ään, B-solujen pinnalla ilmenevään proteiiniin. Kun vasta-aine kiinnittyy näihin soluihin, mukaan lukien syöpäsoluihin, lääke pääsee soluihin ja tappaa ne.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zynlontaa

Älä käytä Zynlontaa, jos olet allerginen lonkastuksimabitesiriinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Zynlontaa:

- jos sinulla on tai on äskettäin ollut **aktiivinen infektio**
- jos sinulla on **maksavaivoja**: oireita voivat olla ihon ja silmien keltaisuus (keltatauti). Lääkäri tarkkailee saamiasi hättävaiikutuksia hoidon aikana.
- jos olet **raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista**. Zynlonta voi vahingoittaa syntymätöntä lasta (ks. lisätietoja kohdasta "Raskaus, imetys ja hedelmällisyys").

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on joitakin seuraavista vakavista hättävaiikutuksista.

Infektiot

Zynlontalla hoidetuilla potilailla on esiintynyt vakavia infektioita, mukaan lukien infektiot, jotka voivat johtaa kuolemaan. **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle**, jos sinulla on kohdassa 4 otsikon "Vakavat hättävaiikutukset" alla lueteltuja uusia tai pahenevia infektion löydöksiä tai oireita.

Nesteretentio

Kehoosi saattaa kertyä liikaa nestettä Zynlonta-hoidon aikana. Tämä voi olla vakavaa. **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle**, jos sinulla on kohdassa 4 otsikon "Vakavat hättävaiikutukset" alla lueteltuja nesteretention löydöksiä tai oireita. Lääkäri antaa nesteretentioon sopivaa hoitoa. Jos sinulla on vakavaa turvotusta, lääkäri voi keskeyttää hoidon, kunnes turvotus on laskenut.

Pienet verisolumäärät (verihiutaleet, punasolut ja valkosolut)

Tiettyjen verisolujen pienet määrät voivat olla vakavia tai vaikeita. Lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa verisolumääriä Zynlonta-hoidon aikana. **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle**, jos sinulla on kohdassa 4 otsikon "Vakavat hättävaiikutukset" alla lueteltuja infektion löydöksiä tai oireita. Infektio saattaa johtua pienistä verisolumääristä.

Ihoreaktiot

Zynlontalla hoidetuilla ihmisillä on esiintynyt vakavia ihoreaktioita. Auringonvalolle altistuminen (mukaan lukien lasisien tai auton ikkunoiden kautta) saattaa aiheuttaa vaikean auringonpoltaman. On tärkeää käyttää aurinkosuojavoidetta ja pukeutua asianmukaisesti auringonpolttamien estämiseksi. **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle**, jos saat uusia vaikeita ihoreaktioita tai jos ne pahenevat. Löydökset ja oireet on lueteltu kohdassa 4 otsikon "Mahdolliset hättävaiikutukset" alla.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei tule antaa alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille. Tämä johtuu siitä, että lääkkeen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Zynlonta

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat **ottaa muita lääkkeitä**.

Ehkäisy (miehet ja naiset)

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy käyttää tehokasta ehkäisyä Zynlonta-hoidon aikana ja 10 kuukauden ajan viimeisestä annoksesta.

Miesten, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, täytyy käyttää tehokasta ehkäisyä Zynlonta-hoidon aikana ja 7 kuukauden ajan viimeisestä annoksesta.

Keskustele lääkärin kanssa tehokkaasta ehkäisystä.

Raskaus

Vältä raskaaksi tuloa, jos käytät tätä lääkettä. **Kerro heti lääkärille**, jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana Zynlonta-hoidon aikana. Lääkäri saattaa tehdä raskaustestin ennen Zynlonta-hoidon aloittamista.

Imetys

Älä imetä hoidon aikana äläkä 3 kuukauteen viimeisestä annoksesta. Tiedossa ei ole, kulkeutuuko Zynlonta rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Zynlonta **saattaa aiheuttaa miehille hedelmällisyysongelmia**, jotka voivat vaikuttaa heidän kykynsä siittää lapsia. Voit kysyä neuvoa siittiöiden talteenotosta ennen hoidon aloittamista. Keskustele lääkärin kanssa yksityiskohdista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zynlontan vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn on vähäinen tai se ei vaikuta niihin lainkaan. Jos saat infuusion liittyviä reaktioita tai jos sinua väsyttää, heikottaa tai pyörryttää (ks. kohta 4), älä aja autolla, polkupyörällä tai käytä työvälineitä tai koneita ennen kuin voit paremmin.

Katso lisätietoja haittavaikutuksista kohdasta 4.

3. Miten Zynlontaa käytetään

Zynlonta annetaan näihin hoitoihin harjaantuneen lääkärin valvonnassa. Se annetaan tiputuksena **laskimoon** (infuusio) **30 minuutin aikana**.

Lääkeannos riippuu kehonpainosta. Tavallinen aloitusannos on 0,15 mg painokiloa kohti.

Seuraava taulukko esittää jokaisen hoitojakson suositellun annoksen.

Suosittelun annos	Hoitojakso
0,15 mg/kg 21 päivän välein	1. hoitojakso
0,15 mg/kg 21 päivän välein	2. hoitojakso
0,075 mg/kg 21 päivän välein	3. hoitojaksosta lähtien

Lääkäri voi pienentää annosta, jos sinulla ilmenee vakavia haittavaikutuksia.

Deksametasonin käyttö Zynlontan kanssa

Zynlonta-hoitosi aikana sinulle annetaan myös deksametasoniksi kutsuttua lääkettä, sillä se auttaa vähentämään hoidosta johtuvia haittavaikutuksia.

Sinulle annetaan 4 mg deksametasonia joko suun kautta tai laskimoon kahdesti päivässä kolmen päivän ajan, ja sen antaminen aloitetaan päivää ennen Zynlonta-hoidon aloittamista. Jos et saa deksametasonia hoitoa edeltävänä päivänä, se täytyy antaa vähintään 2 tuntia ennen Zynlontan antamista.

Miten usein Zynlontaa annetaan

Zynlontaa annetaan yleensä 3 viikon välein (21 päivää kestävä jakson 1. päivänä).

- Lääkäri antaa sinulle lääkkeitä ennen jokaista infuusiota. Tämä vähentää mahdollisia haittavaikutuksia.
- Jos sinulla on vaikeita haittavaikutuksia, lääkäri voi lopettaa hoidon, siirtää hoitoa tai muuttaa Zynlonta-annosta (ks. kohdasta 4 mahdolliset haittavaikutukset).
- Lääkäri ottaa säännöllisesti verikokeita ja tarkistaa Zynlontan haittavaikutukset.
- Lääkäri päättää, montako hoitojaksoa tarvitset.

Jos saat Zynlontaa enemmän kuin sinun pitäisi

Liian suuri annos on epätodennäköinen, sillä infuusion antaa lääkäri tai joku toinen asianmukaisen koulutuksen saaneesta henkilökunnasta. Jos saat erehdyksessä liian paljon lääkettä, lääkäri tarkkailee vointiasi ja antaa tarvittaessa lisähoitoa.

Jos Zynlonta-annos jää väliin

Jos Zynlonta-annos jää väliin, se on annettava mahdollisimman pian. Seuraavaksi suunnitellun annoksen antamista täytyy ehkä siirtää sen varmistamiseksi, että se annetaan 21 päivää väliinjääneen annoksen antamisen jälkeen. Annosten välillä on säilytettävä 21 päivän jakso.

Jos lopetat Zynlontan käytön

Älä lopeta hoitoa, ennen kuin olet keskustellut asiasta lääkärin kanssa.

Lymfooman hoito Zynlontalla edellyttää yleensä muutamia infuusioita. Infuusioiden lukumäärä riippuu siitä, miten reagoit hoitoon. Siksi sinun on jatkettava Zynlontan käyttämistä, vaikka oireesi paranevat, kunnes lääkäri päättää, että lääkitys on lopetettava. Jos hoito lopetetaan liian aikaisin, oireet saattavat palata.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämänkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tälle lääkkeelle on raportoitu seuraavat haittavaikutukset:

Vakavat haittavaikutukset

Infektiot

Zynlontalla hoidetuilla potilailla on esiintynyt vakavia infektioita, mukaan lukien infektioita, jotka voivat johtaa kuolemaan. **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle**, jos huomaat joitakin seuraavista löydöksistä ja oireista:

- kuume
- vilunväristykset
- flunssankaltaiset oireet (yskä, väsymys tai heikkous ja kipua kehossa)
- vaikea päänsärky
- haavoja tai naarmuja, jotka ovat punaisia, lämpimiä, turvonneita tai kivuliaita

Nesteretentio

Kehoosi saattaa kertyä liikaa nestettä Zynlonta-hoidon aikana. Se voi olla vakavaa. Kehosi eri osissa saattaa esiintyä turvotusta, mukaan lukien käsissä, jaloissa (hyvin yleinen) ja vatsassa (yleinen) tai sisäelinten kuten sydämen (yleinen) tai keuhkojen (hyvin yleinen) ympärillä.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista löydöksistä ja oireista:

- rintakipu (yleinen)
- hengitysvaikeus (hyvin yleinen)
- turvotusta jossakin kehon osassa (hyvin yleinen)

Pienet verisolumäärät

Pienet verisolumäärät (hyvin yleinen) voivat olla vakavia tai vaikeita. Lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa verisolumääriä Zynlonta-hoidon aikana. **Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle**, jos huomaat mustelmia tai verenvuotoa tai jonkin edellä mainituista infektioiden löydöksistä ja oireista.

Ihoreaktiot

Zynlontalla hoidetuilla ihmisillä on esiintynyt ihoreaktioita (yleinen). Osa niistä voi olla vakavia.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos saat uusia tai pahenevia vaikeita ihoreaktioita, mukaan lukien:

- herkkyyys auringonvalolle, mukaan lukien auringonpolttaman kaltaiset reaktiot kuten ihon kesiminen ja ärsytys valolle altistumisen jälkeen
- kutiava ihottuma
- rakkuloiva iho
- tummempia iholäiskiä
- injektiokohdan ärsytys, turpoaminen, kipua ja/tai ihovaurio.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleinen: voi ilmetä useammalla kuin yhdellä 10 henkilöstä

- väsymys ja kalpea iho
- poikkeavat verikokeet, joissa näkyy:
 - o vähän neutrofiilejä (infektioita vastaan taisteleva valkosolutyyppe), joskus kuumeen kera
 - o pieni verihiutalemäärä, mikä voi johtaa verenvuotoon ja mustelmiin
 - o maksavaivat
- ruokahalun menettäminen
- huono olo tai oksentelu
- ripuli
- vatsakipu
- ummetus
- ihon punoitus
- ihottuma
- kutina.

Yleinen: voi ilmetä enintään yhdellä 10 henkilöstä

- keuhkoinfektio, mukaan lukien keuhkoputkentulehdus tai keuhkokuume
- vaikea koko elimistön infektio (sepsis)
- nenä- ja nielutulehdus
- ihottuma, jolle on tunnusomaista iholla laakea, punainen alue, joka on pienien, koholla olevien kyhmyjen peitossa
- lihaskipu
- nivelkipu
- selkä- ja niskakipu
- kipu käsivarsissa ja jaloissa
- tarmottomuus.

Melko harvinainen: voi ilmetä harvemmalla kuin yhdellä 100 ihmisestä

- koholla olevia märkäkyhmyjä iholla
- epämiellyttävät tuntemukset raajoissa
- epämiellyttävät tuntemukset lihaksissa ja luissa
- sydäntä ympäröivän kalvon eli sydänpussin tulehdus.

Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- hämähäkkisuonet (katkenneita verisuonia lähellä ihon pintaa)
- rakkulat
- pienistä tai hyvin pienistä nesteiden täyttämistä rakkuloista koostuva ihottuma

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zynlontan säilyttäminen

Lääkäri ja apteekkihenkilökunta säilyttää Zynlontan sinua hoitavassa sairaalassa tai lääkäriasemalla. Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on vastuussa tämän lääkkeen säilyttämisestä ja kaiken käyttämättömän tuotteen hävittämisestä oikealla tavalla. Seuraavat tiedot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäädyttää.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei käyttövalmiiksi saatettu liuos eikä laimennettu infuusioliuos saa jäätyä eikä altistua suoralle auringonvalolle.

Zynlonta on soluille myrkyllinen lääke. On noudatettava käsittelyyn ja hävittämiseen sovellettavia erityistoimenpiteitä.

Lääkäri tai apteekkihenkilökunta on vastuussa käyttämättömän Zynlontan oikeaoppisesta hävittämisestä. Nämä toimenpiteet auttavat suojelemaan ympäristöä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zynlonta sisältää

- **Vaikuttava aine** on lonkastuksimabitesiriini. Yksi injektiopullo sisältää 10 mg lonkastuksimabitesiriiniä. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 5 mg lonkastuksimabitesiriiniä.
- **Muut aineet** ovat: L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridi, polysorbaatti-20, sakkaroosi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Tämä lääkevalmiste on valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta, jonka muoto on kakkumainen. Se toimitetaan lasipullossa ja on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Jauhe on saatettava käyttövalmiiksi ja laimennettava ennen infuusiota.

Yksi pakkaus sisältää 1 injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

On noudatettava syöpälääkkeiden käsittelyyn ja hävittämiseen tarkoitettuja asianmukaisia toimenpiteitä.

Kuiva-aineen välikonsentraattia varten käyttökuntoon saattaminen

- Saata käyttökuntoon yksi injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraattia varten käyttämällä 2,2 ml:aa injektionesteisiin käytettävää steriiliä vettä ohjaamalla vesivirta injektiopullon sisäpintaa kohti, niin että lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml.
- Pyöritä injektiopulloa kevyesti, kunnes kuiva-aine on täysin liuennut. Ei saa ravistaa.
- Tarkista, onko käyttökuntoon saatetussa liuoksessa hiukkasia tai värjäymiä. Liuoksen täytyy näyttää kirkkaalta tai hieman opaalinhoitoiselta, värittömältä tai hieman keltaiselta. Käyttökuntoon saatettua liuosta ei saa käyttää, jos se on värjäytynyt, samea tai sisältää näkyviä hiukkasia.
- Käyttämätön injektiopullo on hävitettävä käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen, jos suositeltu säilytysaika on ylittynyt.

Laimentaminen infuusionestepussiin

- Vedä injektiopullostaa tarvittava tilavuus käyttövalmiiksi saatettua liuosta steriiliin ruiskuun. Jos injektiopulloon jää liuosta, hävitä se.
- Lisää laskettu annostilavuus käyttövalmiiksi saatettua Zynlonta-liuosta 50 ml:n infuusionestepussiin, jossa on **5 % glukoosia**.
- Sekoita infuusionestepussia kevyesti kääntämällä pussia hitaasti ylösalaisin. Ei saa ravistaa.
- Yhteensopimattomuuksia ei ole havaittu Zynlontan ja infuusionestepussien välillä, joiden tuotetta koskevat materiaalit ovat polyvinyylikloridi (PVC), polyolefiini (PO) ja PAB (eteenin ja propeenin kopolymeeri).
- Zynlonta on annettava käyttämällä erillistä infuusiolyhteyttä, joka on varustettu steriilillä, ei-pyrogeenisella, heikosti proteiineja sitovalla linja- tai lisäsuodattimella (huokoskoko 0,2 tai 0,22 mikrometriä) ja katetrilla.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos

Mikrobiologiselta näkökannalta katsottuna käyttövalmiiksi saatettu liuos on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä sitä pitäisi säilyttää pidempään kuin neljä tuntia jäähdytettynä (2–8 °C) tai 4 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C), jollei käyttövalmiiksi saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. On osoitettu, että käyttövalmiiksi saatettu liuos pysyy käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina, jos säilytys jäähdytettynä (2–8 °C) kestää enintään 4 tuntia tai huoneenlämmössä (20–25 °C) 4 tuntia.

Laimennettu liuos

Mikrobiologiselta näkökannalta katsottuna valmis infuusioliuos on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä sitä pitäisi säilyttää pidempään kuin 24 tuntia jäähdytettynä (2–8 °C) tai 8 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C), jollei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. On osoitettu, että valmis infuusioliuos pysyy käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina, jos säilytys huoneenlämmössä (20–25 °C) kestää enintään 24 tuntia.