

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Zynlonta 10 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas af stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 10 mg af loncastuximab tesiríni.

Eftir blöndun inniheldur hver ml 5 mg af loncastuximab tesiríni.

Loncastuximab tesirín er efnasamband mótefnis sem beinist gegn CD-19 og alkýlerandi efnis. Það inniheldur mannaðlagð IgG1 kappa einstofna mótefni sem framleitt er í eggjastokkafrumum úr kínerskum hömstrum með raðbrigða DNA-tækni og er samtengt við SG3199, sem er frumuskemmandi, alkýlerandi pírrólóbensódíazepín (PBD) tvíliða, með próteasakljúfanlegum valín-alanín tengli. SG3199 sem er tengt við tengilinn nefnist SG3249 eða tesirín.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas af Zynlonta inniheldur 0,4 mg (0,2 mg/ml) af pólýsorbati 20.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).

Hvítt til beinhvítt, frostþurrkað duft, sem líkist köku.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zynlonta sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með dreift B-stórfrumu eitilæxli (diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)) og hágráðu B-frumu eitilæxli (HGBL) sem eru endurkomin eða svara ekki meðferð eftir tvær eða fleiri mismunandi altækar meðferðir.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aðeins má gefa Zynlonta undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns með reynslu af greiningu og meðferð krabbameinssjúklinga.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Zynlonta er 0,15 mg/kg með 21 dags millibili í 2 meðferðarlotur og þar á eftir 0,075 mg/kg á 21 dags fresti í síðari lotum þar til sjúkdómurinn ágerist eða eitruhrif verða óviðunandi.

Lyfjaforgjöf með dexametasóni

Nema það sé frábending á að gefa dexametasón 4 mg til inntöku eða í bláæð tvisvar á dag í 3 daga, fyrst daginn áður en Zynlonta er gefið, til að draga úr eiturhrifum sem tengjast pírrólóbensódíazepíni (PBD). Hefjist gjöf dexametasóns ekki daginn áður en Zynlonta er gefið skal gjöf dexametasóns til inntöku eða í bláæð hefjast a.m.k. 2 klst. áður en Zynlonta er gefið.

Skammtar sem seinkar eða falla niður

Ef fyrirfram áætluðum skammti af Zynlonta er sleppt skal gefa hann eins fljótt og unnt er og uppfæra lyfjagjafaráætlunina til að halda 21 dags bili milli skammta.

Skammtaaðlögun

Upplýsingar um skammtabreytingar vegna aukaverkana sem tengjast blóðgildum og annarra aukaverkana (sjá kafla 4.8) er að finna í töflu 1 hér fyrir neðan.

Tafla 1: Zynlonta skammtabreytingar vegna aukaverkana sem tengjast blóðgildum og annarra aukaverkana

Aukaverkanir	Alvarleiki	Skammtaaðlögun
Aukaverkanir tengdar blóði		
Daufkyrningafæð (sjá kafla 4.8)	Heildarfjöldi daufkyrninga minni en $1 \times 10^9/l$	Bíðið með gjöf Zynlonta þar til daufkyrningafjöldi er aftur kominn í $1 \times 10^9/l$ eða meira
Blóðflagnafæð (sjá kafla 4.8)	Fjöldi blóðflagna minni en 50.000/míkrólítra	Bíðið með gjöf Zynlonta þar til fjöldi blóðflagna er aftur kominn í 50.000/míkrólítra eða meira
Aðrar aukaverkanir		
Bjúgur eða vökvauppsöfnun (sjá kafla 4.8)	2. stig eða hærra	Bíðið með gjöf Zynlonta þar til eiturhrifin fara niður á 1. stig eða lægra
Aðrar aukaverkanir (sjá kafla 4.8)	3. stig eða hærra	Bíðið með gjöf Zynlonta þar til eiturhrifin fara niður á 1. stig eða lægra

Seinki lyfjagjöf um meira en 3 vikur vegna eiturrhifa sem tengjast Zynlonta skal minnka síðari skammta um 50%. Ef eiturrhif krefjast skammtaminnkunar eftir síðari 0,15 mg/kg skammtinn (meðferðarlota 2) á sjúklingurinn að fá 0,075 mg/kg skammt í lotu 3. Komi eiturrhif aftur fram eftir tvær skammtalækkanir í kjölfar aukaverkunar skal íhuga að hætta meðferð með Zynlonta varanlega.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun á Zynlonta hjá sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 5.1).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun á Zynlonta hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Zynlonta hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CLcr 15 til 29 ml/mín.). Áhrif verulegrar skerðingar nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóms á lokastigi, með eða án blóðskilunar, á lyfjahvörf loncastuximab tesirins eru óþekkt. Viðbótareftirlit með aukaverkunum kann að vera nauðsynlegt hjá þessum sjúklingum þegar loncastuximab tesirín er gefið.

Fyrir SG3199 sýna gögn sem safnað var í dýralíkani (rotta) óverulegan útskilnað um nýru. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín $\leq$ efri viðmiðunarmörk [ULN] og aspartat-amínótransferasi [ASAT] $>$ ULN eða heildarbilirúbín >1 til $1,5 \times$ ULN og hvaða ASAT sem er).

Zynlonta hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (heildarbilirúbín $>1,5 \times$ ULN og hvaða ASAT sem er).

Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er eftirlit með tilliti til aukaverkana ráðlagt.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun loncastuximab tesiríns hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Zynlonta er til notkunar í bláæð.

Innrennslið er gefið á 30 mínútum um bláæðarlegg.

Utanæðablæðing Zynlonta hefur verið tengd ertingu, bólgu, verkjum og/eða vefjaskemmdum, sem geta verið alvarleg (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með innrennslisstaðnum með tilliti til hugsanlegrar íferðar undir húð meðan á lyfjagjöf stendur.

Zynlonta verður að blanda og þynna að viðhafðri smitgát undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns. Það skal gefa í sérstaka innrennslislínu sem er búin sæfðri, ekki hitavaldandi (non-pyrogenic), lítið próteinbindandi síu (0,2 eða 0,22 míkrómetra opstærð) í línunni (in-line) eða sem fest er við hana (add-on) og hollegg.

Leiðbeiningar um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf er að finna í kafla 6.6.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Í lyfinu er frumuskemmandi þáttur sem er bundinn með samgildu tengi við einstofna mótefnið (sjá „Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun“ í kafla 6.6).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Vökvauppsöfnun og bjúgur

Greint hefur verið frá alvarlegri vökvauppsöfnun og bjúg hjá sjúklingum í meðferð með Zynlonta (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til nýs eða versnandi bjúgs eða vökvauppsöfnunar. Ekki skal gefa Zynlonta sé um að ræða bjúg eða vökvauppsöfnun á 2. eða hærra stigi þar til eiturrhrifin ganga til baka. Íhuga skal myndgreiningu hjá sjúklingum sem fá einkenni fleiðruvökva eða gollurshúsvökva, svo sem nýja eða versnandi mæði, brjóstverk og/eða vökva í kviðarholi (ascites) svo sem þaninn kvið og uppþembu. Hefja skal viðeigandi lækni meðferð vegna bjúgs eða vökvauppsöfnunar (sjá kafla 4.2). Hjá sjúklingum með versnandi vökvauppsöfnun eða bjúg sem eru með teikn og einkenni

þyngdaraukningar, verulegs lágþrýstings, blóðalbúmínlækkunar og/eða blóðstyrktar (með hækkun blóðrauða/blóðkornaskila o.s.frv.) skal íhuga háráðalekaheilkenni og hefja viðeigandi lækni meðferð.

Beinmergsbæling

Meðferð með Zynlonta getur valdið alvarlegri eða verulegri beinmergsbælingu, þ.m.t. daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með heildarfjölda blóðkorna á undan hverjum skammti af Zynlonta. Frumufæð getur kallað á tíðara eftirlit á rannsóknarstofu og/eða meðferðarhlé, skammtaminnkun eða að meðferð með Zynlonta sé hætt. Íhuga skal fyrirbyggjandi gjöf kyrningavaxtarþáttar (G-CSF), eftir því sem við á (sjá kafla 4.2).

Sýkingar

Greint hefur verið frá banvænum og alvarlegum sýkingum, þ.m.t. tækifærissýkingum og sýklasótt, hjá sjúklingum í meðferð með Zynlonta (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til nýrra eða versnandi teikna eða einkenna sem samræmast sýkingu. Sé um að ræða 3. eða 4. stigs sýkingu skal ekki gefa Zynlonta þar til sýkingin er horfin (sjá kafla 4.2).

Ljósæmi og húðviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum hjá sjúklingum í meðferð með Zynlonta. Í klínískum rannsóknum með Zynlonta voru barksterar til inntöku og staðbundinnar notkunar og kláðameðferð notuð til að meðhöndla húðviðbrögð (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til nýrra eða versnandi húðviðbragða, þ.m.t. ljósæmisviðbragða. Ekki skal gefa Zynlonta sé um að ræða alvarleg (3. stigs) húðviðbrögð þar til þau hafa hjaðnað (sjá kafla 4.2). Ráðleggja skal sjúklingum að lágmarka eða forðast útsetningu fyrir beinu náttúrulegu sólarljósi eða gervisólarljósi, þ.m.t. gegnum glerrúður. Leiðbeina skal sjúklingum að vernda húðina gegn sólarljósi með því að klæðast fatnaði sem veitir slíka vörn og/eða nota sólarvörn. Ef húðviðbrögð eða útbrot koma fram skal íhuga að ráðfæra sig við húðlækni (sjá kafla 5.3).

Eiturhrif á fósturvísu og fóstur

Zynlonta kann að valda fósturvísu og fósturum skaða ef það er gefið þungaðri konu vegna þess að það inniheldur efnasamband (SG3199) sem hefur eiturverkun á erfðaeftni, sem hefur áhrif á frumur sem eru að skipta sér.

Upplýsa skal þungaðar konur um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zynlonta stendur og í 10 mánuði eftir síðasta skammt. Ráðleggja skal körlum með maka á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zynlonta stendur og í 7 mánuði eftir síðasta skammt (sjá kafla 4.6).

Frjósemi

Í forklínískum rannsóknum var loncastuximab tesirín tengt eiturhrifum á eistu og því kann það að skaða æxlunargetu og frjósemi karla (sjá kafla 5.3).

Pólýsorböt

Lyfið inniheldur 0,4 mg af pólýsorbati 20 í hverju hettuglasi, sem jafngildir 0,2 mg/ml.

Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá mönnum fyrir loncastuximab tesirín, tesirín eitt sér, SG3199 eða skyld umbrotsefni.

Ekki er búist við klínískt mikilvægum lyfjahvarfamilliverkunum (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með loncastuximab tesiríni stendur og í a.m.k. 10 mánuði eftir síðasta skammt.

Karlar

Vegna hugsanlegrar eiturvekana á erfðaeefni skal ráðleggja körlum sem eiga maka á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með loncastuximab tesiríni stendur og í a.m.k. 7 mánuði eftir síðasta skammt.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun loncastuximab tesiríns á meðgöngu. Engar rannsóknir á æxlun dýra voru gerðar með loncastuximab tesiríni. Zynlonta getur valdið eiturrhifum á fósturvísu og fóstur ef það er gefið þungaðri konu vegna þess að það inniheldur efnasamband (SG3199) sem hefur eiturvekun á erfðaeefni og hefur áhrif á frumur sem eru að skipta sér. Ekki er mælt með notkun Zynlonta á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir konuna vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Notkun Zynlonta er ekki ráðlögð handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Ráðlagt er að taka þungunarpróf áður en meðferð með Zynlonta hefst.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um að loncastuximab tesirín eða SG3199 berist í brjóstamjólk eða hafi áhrif á barn á brjósti eða mjólkurframleiðslu. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð með Zynlonta stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Á grundvelli niðurstaðna úr dýrarannsóknum getur loncastuximab tesirín skert frjósemi karlkyns einstaklinga (sjá kafla 5.3). Því skal ráðleggja körlum í meðferð með þessu lyfi að íhuga að láta varðveita og geyma sæði áður en meðferð er hafin.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zynlonta hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar hefur verið greint frá þreytu hjá sjúklingum sem fá loncastuximab tesirín, sem ætti að hafa í huga við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um með loncastuximab tesírini voru aukinn γ -glútamýltransferasi (35,8%), daufkyrningafæð (34,9%), þreyta (30,2%), blóðleysi (28,8%), blóðflagnafæð (28,4%), ógleði (26,5%), bjúgur í útlimum (23,3%) og útbrot (20,0%). Algengustu svænsu (severe) aukaverkanirnar ($\geq$ stig 3) voru daufkyrningafæð (24,2%), aukinn γ -glútamýltransferasi (17,2%), blóðflagnafæð (15,8%), blóðleysi (11,6%) og sýkingar (9,8%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru daufkyrningafæð með hita (3,3%), kviðverkir, mæði og fleiðruvökvi (1,9% hver). Greint var frá lungnasýkingu sem aukaverkun sem tengdist banvænum tilvikum (0,5%).

Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð var hætt voru aukinn γ -glútamýltransferasi (8,8%), bjúgur í útlimum (2,8%), blóðflagnafæð (1,9%), fleiðru- og gollurshúsvökvi (1,4% hvor).

Tíðni skammtabreytinga eða meðferðarhlés vegna aukaverkana var 47,4%. Algengasta aukaverkunin sem leiddi til skammtaminnkunar var aukinn γ -glútamýltransferasi (3,3%) og algengustu aukaverkanir sem leiddu til frestunar skammta voru aukinn γ -glútamýltransferasi (17,7%), daufkyrningafæð (11,2%) og blóðflagnafæð (7,9%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er byggð á 215 sjúklingum með DLBCL sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð, sem fengu Zynlonta eitt sér sem innrennsli í bláæð í ráðlögðum upphafsskammti (0,15 mg/kg) í tveimur einlyfjarannsóknnum þar sem 145 sjúklingar tóku þátt í 2. stigs lykilrannsókninni ADCT-402-201 (LOTIS-2) og 70 sjúklingar tóku þátt í 1. stigs rannsókninni (ADCT-402-101). Þessir sjúklingar voru útsettir fyrir Zynlonta í 45 daga að miðgildi (á bilinu 1 til 569 daga).

Nema annað sé tekið fram miðast tíðni aukaverkana við aukaverkanir af öllum orsökum í klínískum rannsóknnum þar sem ákveðið hlutfall aukaverkana getur átt sér aðrar orsakir en lyfið, svo sem sjúkdóminn, önnur lyf eða óskyldar orsakir.

Aukaverkanir eru settar fram samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum (SOC) og flokkaðar eftir tíðni sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram eftir alvarleika frá mesta til minnsta.

Tafla 2: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna Zynlonta hjá fullorðnum sjúklingum með DLBCL sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt ^d
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Lungnabólga ^a (þ.m.t. lungnasýking) Sýking í efri öndunarvegi Sýklasótt Sýking í neðri öndunarvegi		

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt ^d
Blóð og eitlar	Blóðleysi Daufkyrningafæð Blóðflagnafæð	Daufkyrningafæð með hita		
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Vökvauppsöfnun	Ofvökvun	
Taugakerfi		Svefnhöfgi		
Hjarta		Gollurshúsvökvi	Gollurshússbólga	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Fleiðruvökvi Mæði ^b			
Meltingarfæri	Kviðverkur ^c Niðurgangur Ógleði Uppköst Hægðatregða	Vökvi í kviðarholi		
Húð og undirhúð	Útbrot Kláði Húðroði	Blöðruhúðbólga Ljósæmisviðbrögð Andlitsþroti Dröfnuörðuútbrot (maculopapular rash) Kláðaútbrot Oflitun húðar	Graftarbóluútbrot	Háræðavíkkun Blöðrur Blöðruútbrot Kollagen æðakvilli í húð (cutaneous collagenous vasculopathy)
Stoðkerfi og bandvefur		Verkur í hálsi Verkur í útlím Bakverkur Verkir í stoðkerfi Vöðvaverkir Brjóstverkir í stoðkerfi og stoðvef	Óþægindi í stoðkerfi Óþægindi í útlimum	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Útlímabjúgur Þreyta	Andlitsbjúgur Þróttleysi Þroti í útlimum Þroti Brjóstverkir sem ekki tengjast hjarta	Útbreiddur bjúgur Bjúgur	
Rannsóknaniðurstöður	Aukning γ-glútamýltransferasa Aukning aspartat-aminótransferasa Aukning alanín-aminótransferasa Aukning alkalísks fosfatasa í blóði			

^a 5. stigs tengdar aukaverkanir

^b Undir mæði fellur mæði og mæði við áreynslu

^c Undir kviðverki falla kviðverkir, óþægindi í kvið, verkir neðarlega í kvið og verkir ofarlega í kvið

^d Tilkynnt hefur verið um þessar aukaverkanir eftir markaðssetningu Zynlonta. Vegna þess að tilkynnt er um þessar aukaverkanir með valkvæðum hætti úr þýði af óvissri stærð er ekki alltaf unnt að áætla tíðni þeirra eða staðfesta orsakatengsl við útsetningu fyrir lyfinu á áreiðanlegan hátt.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Vökvauppsöfnun og bjúgur

Alvarleg vökvauppsöfnun (effusion) og bjúgur komu fyrir hjá sjúklingum í meðferð með Zynlonta. Bjúgur og vökvauppsöfnun af gráðu ≥ 3 komu fyrir hjá 5,6% sjúklinga. 3. eða 4. stigs gollurshúsvökvi kom fyrir hjá 1,4% sjúklinga. 3. stigs fleiðruvökvi kom fyrir hjá 2,8%, 3. stigs bjúgur í útlimum og vökvi í kviðarholi hjá 1,4% hvort um sig og 3. stigs þroti í útlimum hjá 0,5% sjúklinga (sjá kafla 4.4). Vökvauppsöfnun og bjúgur leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 5,1% sjúklinga. Engin banvæn tilvik voru vegna vökvauppsöfnunar eða bjúgs. Miðgildi tíma fram að upphafi vökvauppsöfnunar og bjúgs á stigi ≥ 3 var 115 dagar og 101 dagur, í sömu röð (sjá kafla 4.4).

Beinmergsbæling

Meðferð með Zynlonta getur valdið svæsinni beinmergsbælingu. 3. eða 4. stigs daufkyrningafæð kom fyrir hjá 24,2%, 3. eða 4. stigs blóðflagnafæð hjá 15,8% og 3. eða 4. stigs blóðleysi hjá 11,6% sjúklinga. Daufkyrningafæð með hita kom fyrir hjá 3,3% sjúklinga (sjá kafla 4.4). Blóðflagnafæð og daufkyrningafæð leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 1,9% og 0,5% sjúklinga, í sömu röð. Engir sjúklingar hættu meðferð vegna blóðleysis (sjá kafla 4.4). Miðgildi tíma fram að upphafi 3. eða 4. stigs daufkyrningafæðar, blóðflagnafæðar og blóðleysis var 36,0 dagar, 28,5 dagar og 22,0 dagar, í sömu röð (sjá kafla 4.4).

Sýkingar

Banvænar og alvarlegar sýkingar, þ.m.t. tækifærissýkingar og sýklasótt, komu fyrir hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Zynlonta. Sýkingar á stigi ≥ 3 komu fyrir hjá 9,8% sjúklinga og tengd banvæn sýking kom fyrir hjá 0,5% sjúklinga (sjá kafla 4.4). Sýkingar leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 0,9% sjúklinga.

Húðviðbrögð

Svæsin húðviðbrögð komu fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Zynlonta. 3. stigs húðviðbrögð komu fyrir hjá 3,7%, þ. á m. ljósnæmisviðbrögð (1,4%), útbrot (0,9%), útbrot með graftarbólum (0,5%), dröfnuörðuútbrot (0,5%) og húðroði (0,5%) (sjá kafla 4.4). Engin 4. eða 5. gráðu húðviðbrögð komu fyrir. Þrír (3) sjúklingar (1,4%) hættu meðferð með Zynlonta vegna 1.-2. stigs húðviðbragða og enginn sjúklingur hætti meðferð með Zynlonta vegna svæsinna húðviðbragða. Miðgildi tíma fram að upphafi ljósnæmisviðbragða á stigi 3 var 32,0 dagar og fyrir húðviðbrögð á stigi 3 sem voru ekki ljósnæmisviðbrögð var hann 56,0 dagar (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Zynlonta. Í klínískum rannsóknum með Zynlonta voru barksterar til inntöku og staðbundinnar notkunar og kláðameðferð notuð til að meðhöndla húðviðbrögð (sjá kafla 4.4).

Próf á lifrarstarfsemi

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa á alvarleikastigi ≥ 3 komu fyrir hjá 19,5% sjúklinga og hækkað gildi γ -glútamýltransferasa (GGT) á 3. eða 4. stigi hjá 17,2% sjúklinga. Hækkun GGT leiddi til frestunar á skömmum hjá 17,7% sjúklinga, skammtaminnkunar hjá 3,3% sjúklinga og þess að meðferð var hætt hjá 8,8% sjúklinga. Hækkað gildi alanín-aminótransferasa á 3. stigi kom fyrir hjá 2,8%, alkalískur fosfatasi í blóði jókst hjá 1,4% og aspartat-aminótransferasi jókst hjá 0,9% sjúklinga. Aukið bilirúbín í blóði kom fram hjá 2,8% sjúklinga, þar af á 3. stigi hjá 1,4% sjúklinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Veita skal meðferð í samræmi við einkenni og hefðbundna umönnun til að meðhöndla hvers kyns eiturhrif sem koma fram.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf og lyf til ónæmistemperunar, æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, önnur einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna
ATC-kóði: L01FX22

Verkunarháttur

Loncastuximab tesirín er efnasamband lyfs og mótefnis (antibody-drug conjugate eða ADC) sem beinist gegn CD19. Einstofna IgG1 kappa mótefnisþátturinn binst CD19 hjá mönnum, en það er prótein sem liggur í gegnum himnu og er tjáð á yfirborði B-frumna. Smásameindapátturinn (small molecule component) er SG3199, sem er PBD tvíliða og alkýlerandi efni.

Við bindingu við CD19 innhverfist loncastuximab tesirín og í kjölfarið fylgir losun á SG3199 gegnum próteinklofnun. SG3199 sem losast binst við minni DNA-grófina (minor groove) og myndar mjög frumuskemmandi krosstengsl milli DNA-þátta (interstrand crosslink), sem veldur í kjölfarið frumudauða.

Lyfhrif

Meiri útsetning fyrir loncastuximab tesiríni í lotu 1 tengdist meiri verkun á skammtabilinu 0,015-0,2 mg/kg (0,1 til 1,33-földum ráðlögðum hámarksskammti). Meiri útsetning fyrir loncastuximab tesiríni í lotu 1 tengdist meiri tíðni sumra aukaverkana á ≥ 2 . stigi, þ.m.t. viðbragða í húð og nögglum, óeðlilegra niðurstaðna prófa á lifrarstarfsemi og aukins γ -glútamýltransferasa.

Raflífeðlisfræði hjartans

Við hámark ráðlagðs meðferðarskammts, sem er 0,15 mg/kg í lotu 1 og lotu 2, veldur loncastuximab tesirín ekki miklum meðalhækkunum (þ.e. >20 msek.) á QTc-bilinu.

Verkun og öryggi

Verkun Zynlonta var metin í ADCT-402-201 (LOTIS-2), opinni einarma rannsókn með 145 fullorðnum sjúklingum með dreift B-stórfrumu eítillæxli (DLBCL) sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð eftir a.m.k. 2 fyrri altækar meðferðir. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með fyrirferðarmikinn (bulky) sjúkdóm (sem skilgreindur var sem hvaða æxli sem er, ≥ 10 cm þar sem það var lengst), vegna lægri svörunartíðni, og virkt eítillæxli í miðtaugakerfi. Sjúklingar fengu Zynlonta 0,15 mg/kg á 3 vikna fresti í 2 lotur, síðan 0,075 mg/kg á 3 vikna fresti í síðari lotum. Sjúklingar fengu meðferð í 1 ár, eða lengur ef þeir höfðu klínískan ávinning af því, eða þar til sjúkdómurinn ágerðist eða eiturhrif voru orðin óviðunandi.

Hjá þeim 145 sjúklingum sem fengu Zynlonta var miðgildi lotufjölda 3 (á bilinu 1 til 26), þar sem 60% fengu þrjár eða fleiri lotur og 34% fengu fimm eða fleiri lotur. Tólf (12) sjúklingar fengu stofnfrumuígærðslu beint í kjölfar meðferðar með Zynlonta.

Miðgildi aldurs þeirra 145 sjúklinga sem skráðir voru í rannsóknina var 66 ár (á bilinu 23 til 94) og voru 14% þeirra 75 ára og eldri, 59% voru karlar og 94% voru með færnischor samkvæmt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) á bilinu 0 til 1. Greint var frá kynþætti hjá 97% sjúklinga og af þeim voru 90% af hvítum kynstofni, 3% af svörtum kynstofni og 2% af asískum kynstofni. Sjúkdómsgreiningin var DLBCL sem ekki er tilgreint frekar hjá 88% (þar af voru 20% með DLBCL

sem stafaði af lággráðu eítílæxli) og hágráðu B eítílfrumuæxli hjá 7%. Miðgildi fjölda fyrri meðferða var 3 (á bilinu 2 til 7). 43% sjúklinganna höfðu fengið 2 fyrri meðferðir, 24% höfðu fengið 3 fyrri meðferðir og 32% fengu fleiri en 3 fyrri meðferðir. 63% sjúklinga voru með sjúkdóm sem svaraði ekki meðferð, 17% með fyrri stofnfrumuígræðslu og 9% höfðu verið í CAR T-frumumeðferð.

Verkun var metin á grundvelli heildarsvörunarhlutfalls sem metið var af óháðri endurskoðunarnefnd (Independent Review Committee (IRC)) á grundvelli Lugano 2014 viðmiða (tafla 3). Miðgildi eftirfylgnitíma var 7,8 mánuðir (á bilinu 0,3 til 31).

Tafla 3: Niðurstöður um verkun hjá sjúklingum með DLBCL sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð

Viðmið um verkun	Zynlonta N = 145
Heildarsvörunarhlutfall skv. IRC ^a , (95% CI)	48,3% (39,9; 56,7)
Tíðni fullnaðarsvörunar (95% CI)	24,8% (18,0; 32,7)
Miðgildi tíma fram að svörun (bil), mánuðir	1,3 (1,1; 8,1)
Tímalengd heildarsvörunar	N = 70
Miðgildi (95% CI), mánuðir	13,4 (6,9; NE)
CI = öryggisbil, NE = ekki hægt að áætla	
^a IRC = óháð endurskoðunarnefnd sem notaði Lugano 2014 viðmið	

Mótefnamyndun

Eins og á við um öll meðferðarprótein er möguleiki á ónæmissvörun hjá sjúklingum sem fá meðferð með loncastuximab tesiríni. Í ADCT-402-201 (LOTIS-2) fékk 0 af 134 sjúklingum jákvæða niðurstöðu um mótefni gegn loncastuximab tesiríni eftir meðferð.

Aldraðir sjúklingar

Af 145 sjúklingum með B-stórfrumueítílæxli (large B-cell lymphoma) sem fengu Zynlonta í ADCT-402-201 (LOTIS-2) rannsókninni voru 55% 65 ára og eldri. Enginn almennur munur á öryggi eða verkun kom fram milli þessara sjúklinga og yngri sjúklinga.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Zynlonta hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á B-frumu eítílfrumuæxli sem ekki er af Hodgkins-gerð (B-NHL) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Útsetning fyrir loncastuximab tesiríni við samþykktá ráðlagða skammta í lotu 2 og við jafnvægi er sýnd í töflu 4. $C_{\max}$ loncastuximab tesirín við jafnvægi var 39,0% lægra en $C_{\max}$ eftir 2. skammtinn. Tíminn fram að því að jafnvægi var náð var u.þ.b. 15 vikur.

Tafla 4: Útsetningarbreytur loncastuximab tesírins

Tími	C _{max} (ng/ml)	AUC _{tau} (ng • dagar/ml)
Lota 2	2795 (36,4%)	22.082 (46,0%)
Jafnvægi	1705 (31,6%)	16.265 (34,9%)

C_{max} = Áætluð hámarkssermisþéttni; AUC_{tau} = flatarmál undir ferlinum yfir skammtabilið.
Gögn sett fram sem margfeldismeðaltal og fráviksstuðull (%CV)

Frásög

Zynlonta er gefið með innrennsli í bláæð. Engar rannsóknir hafa verið gerðar með öðrum lyfjagjafaraðferðum.

Dreifing

Margfeldismeðaltal (CV%) dreifingarrúmmáls loncastuximab tesírins var 7,14 (22,9%) l.

In vitro rannsóknir

SG3199 er hvarfefni P-glykópróteins (P-gp) en ekki hvarfefni BCRP, OATP1B1, OATP1B3 eða OCT1.

SG3199 hamlar ekki P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, MATE1 og MATE2-K né útflutningsdælu gallsalta (BSEP) við þéttni ótengds SG3199 sem er sambærileg meðferðarþéttni.

Umbrot

Gert er ráð fyrir að einstofna mótefnahluti loncastuximab tesírins umbroti í lítil peptíð með sundrunarferlum. Frumueyðandi smásameindapátturinn, SG3199, umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4/5 *in vitro*.

In vitro rannsóknir

Cytókróm P450 (CYP) ensím: SG3199 er ekki hemill á CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eða CYP3A4/5 við þéttni ótengds SG3199 sem er sambærileg meðferðarþéttni.

Brotthvarf

Margfeldismeðaltal (CV%) úthreinsunar loncastuximab tesírins minnkaði með tímanum úr 0,34 l/dag (53,2%) eftir stakan skammt í 0,26 l/dag (37,2%) við jafnvægi. Meðalhelmingunartími (staðalfrávik) loncastuximab tesírins var 15,8 (6,26) dagar í lotu 1 og 20,5 (5,72) dagar við jafnvægi.

Útskilnaður

Helstu útskilnaðarleiðir SG3199 hafa ekki verið rannsakaðar hjá mönnum. Gögn sem safnað var í dýralíkani (rotta) sýna óverulegan útskilnað um nýru. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir.

Sérstakir hópar

Enginn munur sem skiptir máli klínískt á lyfjahlöfðum loncastuximab tesírins kom fram eftir aldri (20-94 ára), kyni, kynþætti (hvítur m.v. svartan), líkamsþyngd (42,1 til 160,5 kg), ECOG-stöðu (0 til 2) eða vægri til miðlungi mikilli skerðingu á nýrnastarfsemi (CLcr 30 til <90 ml/mín á grundvelli Cockcroft-Gault jöfnunnar).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Úthreinsun loncastuximab tesiríns hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (CL_{cr} 30 til <90 ml/mín. á grundvelli Cockcroft-Gault jöfnunnar) var ekki marktækt frábrugðin úthreinsun hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Fyrir SG3199 sýna gögn sem safnað var í dýralíkani (rotta) óverulegan útskilnað um nýru. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Væg skerðing á lifrastarfsemi (heildarbilirúbín $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN, eða heildarbilirúbín >1 til $1,5 \times$ ULN og hvaða ASAT sem er) kann að auka útsetningu fyrir ótengdu SG3199, en engin klínískt marktæk áhrif voru á lyfjahvörf loncastuximab tesiríns.

Zynlonta hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi (heildarbilirúbín $> 1,5 \times$ ULN og hvaða ASAT sem er).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar á loncastuximab tesiríni eða SG3199.

Eiturverkanir á erfðafni

SG3199 hafði eiturverkun á erfðafni í *in vitro* smákjarnaprófi og litningafráviksprófi þar sem notaðar voru eitilfrumur úr mönnum gegnum litningabrenslun. Þessar niðurstöður eru í samræmi við lyfjafræðileg áhrif SG3199 sem efnis sem veldur samgildum DNA krosstengjum. Niðurstöður bakteríuprófs sem byggðist á viðsnúningsbreytingalíkani (reverse mutation model) (Ames-prófun) voru ekki ótvíræðar vegna frumuskemmandi áhrifa.

Eiturverkanir á æxlun

Engar rannsóknir sem beinast sérstaklega að eiturverkunum á æxlun hjá dýrum hafa verið gerðar á loncastuximab tesiríni.

Hins vegar er frumuskemmandi hluti Zynlonta, SG3199, krosstengjandi milli DNA-þátta, hefur eiturverkanir á erfðafni og er eitruður fyrir frumur sem skipta sér hratt, sem bendir til þess að hann hafi þann eiginleika að geta valdið eiturverkunum á fósturvísa og fóstur.

Frjósemi

Frjósemissrannsóknir hafa ekki verið gerðar á loncastuximab tesiríni.

Niðurstöður úr rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta með gjöf loncastuximab tesiríns í bláæð hjá cynomolgus-öpum gefa til kynna möguleika á skertri æxlunargetu og frjósemi hjá körlum. Gjöf loncastuximab tesiríns hjá cynomolgus-öpum á 3 vikna fresti í skammtinum 0,6 mg/kg í samtals 2 skammta, eða á 3 vikna fresti í skammtinum 0,3 mg/kg í 13 vikur í samtals 5 skammta, leiddi til skaðlegra áhrifa, þ.m.t. minnkaðrar þyngdar og/ eða stærðar eistna og eistalypna, rýrnunar á sáðpíplum, hrörunar kímfrumna og/eða minnkaðs sæðismagns í eistalyppum. Skammturinn 0,3 mg/kg hjá dýrum leiðir til útsetningar (AUC) sem er u.þ.b. 3-föld útsetning við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum [MRHD], sem er 0,15 mg/kg. Niðurstöðurnar voru ekki afturkræfar í lok 12 vikna endurheimtartímabils eftir lyfjagjöf í 4 eða 13 vikur.

Eiturhrif

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá cynomolgus-öpum var gjöf loncastuximab tesiríns í bláæð tengd eiturhrifum á nýru, þ.m.t. aukinni nýrnaþyngd og nýrnakvilla með breytilegum afturkræfum bólgum og bandvefsmyndun.

Svartir húðblettir, sem tengdust hugsanlega ljóseiturhrifum, komu fram hjá cynomolgus-öpum og voru enn til staðar eftir 12 vikna meðferðarlaust tímabil.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín
L-histidín monóhýdróklóríð
Pólýsorbit 20 (E 432)
Súkrósi

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við, eða gefa það sem innrennsli með, öðrum lyfjum en þeim sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

5 ár

Blönduð lausn

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota blönduðu lausnina þegar í stað. Sé lyfið ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda og á geymslutími ekki að vera lengri en 4 klst. í kæli (2 °C–8 °C) eða 4 klst. við stofuhita (20 °C–25 °C) nema blöndun hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar smitgátaraðstæður. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blönduðu lausnarinnar við notkun í allt að 4 klst. í kæli (2 °C–8 °C) eða 4 klst. við stofuhita (20 °C–25 °C).

Þynnt lausn

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota tilbúna innrennslislausn þegar í stað. Sé lyfið ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda og á geymslutími ekki að vera lengri en 24 klst. í kæli (2 °C–8 °C) eða 8 klst. við stofuhita (20 °C–25 °C) nema þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar smitgátaraðstæður. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika tilbúinnar lausnar við notkun í allt að 24 klst. við stofuhita (20 °C–25 °C).

Ekki skal nota lyfið ef geymsluskilyrði fara yfir mörkin.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C–8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Sjá kafla 6.3 um geymsluaðstæður eftir blöndun og þynningu lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas (glært gler af gerð 1) lokað með tappa (flúorópólýmer-húðað gúmmí), með álinnsigli með smelluloki úr plasti, sem inniheldur 10 mg af loncastuximab tesiríni. Pakkningastærð með einu hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennar reglur

Zynlonta inniheldur frumuskemmandi efni og á að gefa undir eftirliti læknis með reynslu af notkun frumuskemmandi lyfja. Gæta skal að réttri meðhöndlun og förgun æxlishefjandi og frumuskemmandi lyfja.

Viðhafa skal tilhlýðilega smitgát við meðhöndlun þessa lyfs.

Blandaða lyfið inniheldur ekkert rotvarnarefni og er eingöngu ætlað fyrir staka skammta.

Blanda verður Zynlonta með sæfðu vatni fyrir stungulyf og þynna það í innrennslispoka til gjafar í bláæð sem inniheldur 5% glúkósa fyrir gjöfina.

Hvorki blönduðu lausnina né innrennslislausnina má frysta eða útsetja fyrir beinu sólarljósi.

Skammtaútreikningur

Reikna skal heildarskammtinn (mg) sem þarf á grundvelli þyngdar sjúklingsins og ávísaðs skammts (sjá kafla 4.2).

- Fleiri en eitt hettuglas gæti þurft til að ná útreiknuðum skammti.

Blöndun þykknisstofns

- Blandið hvert hettuglas með þykknisstofni með 2,2 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf og beinið straumnum í átt að innri vegg hettuglassins til að fá endanlegan 5 mg/ml styrk.
- Hringsnúið hettuglasinu varlega þar til stofninn er algjörlega uppleystur. Má ekki hrista.
- Skoðið blönduðu lausnina með tilliti til agna og litabreytinga. Lausnin á að vera tær til örlítið ópallýsandi, litlaus til aðeins gulleit. Notið ekki ef blandaða lausnin er upplituð, skýjuð eða inniheldur sýnilegar agnir.
- Fargið ónotuðu hettuglasi eftir blöndun ef farið er yfir ráðlagðan geymslutíma.

Þynning í i.v. innrennslispoka

- Dragið upp nauðsynlegt rúmmál af blönduðu lausninni úr hettuglasinu með sæfðri sprautu. Fargið öllum ónotuðum hluta sem eftir er í hettuglasinu.
- Bætið útreiknuðu skammtarúmmáli af Zynlonta blandaðri lausn í 50 ml i.v. innrennslispoka með **5% glúkósa**.
- Blandið varlega í i.v. innrennslispokanum með því að snúa pokanum hægt við. Má ekki hrista.
- Enginn ósamrýmanleiki hefur komið fram milli Zynlonta og i.v. innrennslispoka sem eru úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýólefini (PO) og PAB (samfjölliða etýlens og própýlens), sem komast í snertingu við lyfið.
- Zynlonta á að gefa með sérstakri innrennslislínu sem er búin sæfðri, ekki hitavaldandi (non-pyrogenic), lítið próteinbindandi síu (0,2 eða 0,22 míkrometra opstærð) í línunni (in-line) eða sem fest er við hana (add-on) og hollegg.

Förgun

Zynlonta er eingöngu einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1695/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. desember 2022.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. október 2025.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Zynlonta er sett á markað í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafinn að ná samkomulagi við viðkomandi innlend yfirvöld um innihald og form efnis um lágmörkun hættunnar á eiturverkunum af völdum ljóss, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarform og alla aðra þætti sem því viðkoma.

Viðbótarefni til lágmörkunar áhættu miðar að því að draga úr hættu á ljósnæmisviðbrögðum.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Zynlonta er markaðssett sé öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem gert er ráð fyrir að ávísi Zynlonta og öllum sjúklingum sem gert er ráð fyrir að noti Zynlonta séð fyrir eftirfarandi efni til lágmörkunar áhættu:

- Viðvörðunarkorti fyrir sjúklinga
 - Viðvörðunarkort fyrir sjúklinga eru afhent læknum sem ávísa Zynlonta til að dreifa þeim til sjúklinga sem fá Zynlonta (loncastuximab tesirín) við dreifðu B-stórfrumu eitilæxli (DLBCL) eða hágráðu B-frumu eitilæxli (HGBL) sem eru endurkomin eða svara ekki meðferð.
 - Sjúklingar eiga alltaf að hafa þetta kort með sér, sem veitir þeim eftirfarandi mikilvægar lykilöryggisupplýsingar:
 - Zynlonta meðferð kann að auka hættuna á ljósnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum
 - Teikn og einkenni ljósnæmisviðbragða
 - Leiðbeiningar um hvernig forðast skal útsetningu fyrir beinu og óbeinu sólarljósi og hafa samband við heilbrigðisstarfsmann þegar einhver húðútpot eiga sér stað
 - Viðvörðunarskilaboð til heilbrigðisstarfsmanna sem meðhöndla sjúklinginn hverju sinni, þ.m.t. í neyðartilvikum, um að sjúklingurinn noti Zynlonta

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta verkun og öryggi loncastuximab tesiríns við meðferð fullorðinna sjúklinga með dreift B-stórfrumu eitilæxli (diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)) og hágráðu B-frumu eitilæxli (HGBL) sem eru endurkomin eða svara ekki meðferð eftir tvær eða fleiri mismunandi altækar meðferðir, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður rannsóknar ADCT-402-311 (LOTIS 5), 3. stigs rannsóknar á loncastuximab tesiríni samhliða rituximabi (Lonca R) samanborið við ónæmislyfjameðferð (immunotherapy) hjá sjúklingum með DLBCL sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð.	4. ársfj./2027

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Zynlonta 10 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
loncastuximab tesirín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 10 mg af loncastuximab tesiríni.
Hver ml inniheldur 5 mg af loncastuximab tesiríni eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: L-histidín, L-histidín monóhýdróklóríð, pólýsorbit 20 (E 432), súkrósi
Frekari upplýsingar eru í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi
Má ekki hrista.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1695/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA
HETTUGLAS**

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zynlonta 10 mg þykkisstofn
loncastuximab tesírín
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

i.v. eftir blöndun og þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 mg

6. ANNAD

Frumuskemmandi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Zynlonta 10 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn loncastuximab tesirín

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lestu allan fylgiseðilinn vandlega áður þér er gefið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zynlonta og við hverju það er notað
2. Það sem þú þarft að vita áður en þér er gefið Zynlonta
3. Hvernig þér er gefið Zynlonta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zynlonta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zynlonta og við hverju það er notað

Zynlonta er krabbameinslyf sem inniheldur virka innihaldsefnið loncastuximab tesirín.

Zynlonta er notað til að meðhöndla fullorðna með ákveðna tegund krabbameins sem nefnist **dreift B-stórfrumu eítílæxli (DLBCL)** sem:

- hefur komið aftur (endurkomið) eftir tvær eða fleiri meðferðir, eða sem
- svaraði ekki fyrri meðferð.

Dreift B-stórfrumu eítílæxli er krabbamein sem myndast úr B-eítílfrumum (líka kallaðar B-frumur), sem eru tegund hvítra blóðkorna.

Ræddu við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Zynlonta virkar eða hvers vegna þér hefur verið ávísað þessu lyfi.

Hvernig verkar Zynlonta?

Loncastuximab tesirín samanstendur af 2 hlutum: mótefni (tegund próteins sem er ætlað að bera kennsl á og bindast ákveðnu „skotmarki“) og frumuskemmandi efni (lyfi sem getur drepíð frumur, þar með talið krabbameinsfrumur). Mótefninu í lyfinu er ætlað að bindast við CD19, prótein sem finnst á yfirborði B-frumna. Þegar mótefnið binst þessum frumum, þar á meðal krabbameinsfrumunum, fer lyfið inn í frumurnar og drepur þær.

2. Það sem þú þarft að vita áður en þér er gefið Zynlonta

Ekki má gefa þér Zynlonta ef um er að ræða ofnæmi fyrir loncastuximab tesiríni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Zynlonta ef þú:

- ert með eða hefur nýlega fengið **virka sýkingu**
- ert með **lifrarsjúkdóm**, en meðal einkenna getur verið að húð og augu virðast gulleit (gula). Læknirinn mun fylgjast með þér með tilliti til aukaverkana meðan á meðferð stendur.
- ert **punguð eða hyggst verða punguð**. Zynlonta getur skaðað ófætt barn þitt (nánari upplýsingar er að finna í kaflanum „Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi“).

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita ef þú færð einhverjar af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum.

Sýkingar

Alvarlegar sýkingar, þar á meðal sýkingar sem geta valdið dauða, hafa komið fram hjá fólki sem fékk meðferð með Zynlonta. **Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita** ef þú ert með ný eða versnandi merki eða einkennum sýkingar, sem talin eru upp í kafla 4 undir „Alvarlegar aukaverkanir“.

Vökvaupsöfnun

Of mikill vökvi gæti safnast fyrir í líkamanum meðan á meðferð með Zynlonta stendur. Þetta getur verið alvarlegt. **Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita** ef þú ert með einhver merki eða einkennum vökvaupsöfnunar, sem talin eru upp í kafla 4 undir „Alvarlegar aukaverkanir“. Læknirinn mun veita viðeigandi meðferð við vökvaupsöfnuninni. Ef þú ert með alvarlega bólgu gæti læknirinn stöðvað meðferðina þar til bólgan hjaðnar.

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita ef þú þyngist skyndilega meðan á meðferð með Zynlonta stendur, tekur eftir nýrri eða versnandi bólgu í andliti, útlimum eða liðum (bjúg) eða sundli (einkenni lágs blóðþrýstings). Þetta gætu verið einkenni sjúkdómsástands sem kallast háræðalekaheilkenni sem veldur því að blóð lekur úr smáum æðum út í líkamann.

Lítill fjöldi blóðkorna (blóðflögur, rauð blóðkorn og hvít blóðkorn)

Lítið magn ákveðinna blóðkorna (lágur blóðkornafjöldi) getur verið alvarlegt eða svæsið. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun fylgjast með blóðkornafjölda þínum meðan á meðferð með Zynlonta stendur. **Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita** ef þú ert með einhver merki eða einkennum sýkingar, sem talin eru upp í kafla 4 undir „Alvarlegar aukaverkanir“. Lágur blóðkornafjöldi gæti verið ástæða sýkingarinnar.

Húðviðbrögð

Alvarleg húðviðbrögð hafa komið fram hjá fólki í meðferð með Zynlonta. Sólarljós (þar á meðal gegnum gler eða bílrúður) getur valdið alvarlegum sólbruna. Mikilvægt er að nota sólarvörn og vera í viðeigandi fatnaði, til að tryggja að þú brennir ekki. **Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita** ef þú færð ný eða versnandi, mikil húðviðbrögð. Merki og einkennum eru talin upp í kafla 4 undir „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Börn og unglingar

Lyfið á ekki að gefa börnum eða ungmennum yngri en 18 ára. Ástæðan er sú að engar upplýsingar liggja fyrir um notkun þess hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Zynlonta

Látið lækninn vita um **öll önnur lyf sem eru notuð**, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Getnaðarvarnir (karlar og konur)

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zynlonta stendur og í 10 mánuði eftir síðasta skammt.

Karlar sem eiga maka á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Zynlonta stendur og í 7 mánuði eftir síðasta skammt. Talaðu við lækninn um örugga getnaðarvörn.

Meðganga

Þú átt að forðast að verða þunguð ef þú tekur þetta lyf. **Segðu læknum strax frá því** ef þú verður þunguð eða telur að þú sért þunguð meðan á meðferð með Zynlonta stendur. Læknirinn gæti gert þungunarpróf áður en meðferð með Zynlonta hefst.

Brjóstagið

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir síðasta skammt. Ekki er vitað hvort Zynlonta berst í brjóstamjól.

Frjósemi

Zynlonta **getur valdið frjósemisvandamálum hjá körlum**, sem getur haft áhrif á getu þeirra til að eignast börn. Þú getur leitað ráða um hvernig varðveita má sæði áður en meðferð hefst. Talaðu við læknum þinn til að fá nánari upplýsingar.

Akstur og notkun véla

Zynlonta hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Ef þú færð innrennslistengd viðbrögð eða finnur fyrir þreytu, máttleysi eða sundli (sjá kafla 4) skaltu ekki aka, hjóla eða nota verkfæri eða vélar þar til þér líður betur. Nánari upplýsingar um aukaverkanir er að finna í kafla 4.

Zynlonta inniheldur pólýsorböt

Lyfið inniheldur 0,4 mg af pólýsorbati 20 í hverju hettuglasi, sem jafngildir 0,2 mg/ml. Pólýsorböt getu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig þér er gefið Zynlonta

Zynlonta er gefið undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af slíkum meðferðum. Það er gefið **í bláæð** með dreypi (innrennsli) **á 30 mínútum**.

Skammtur lyfsins fer eftir líkamsþyngd. Venjulegur upphafsskammtur er 0,15 mg fyrir hvert kg af líkamsþyngd.

Taflan hér fyrir neðan sýnir ráðlagðan skammt í hverri meðferðarlotu.

Ráðlagður skammtur	Lota
0,15 mg á hvert kg á 21 dags fresti	1. lota
0,15 mg á hvert kg á 21 dags fresti	2. lota
0,075 mg á hvert kg á 21 dags fresti	3. lota og þaðan í frá

Læknirinn gæti minnkað skammtinn ef þú finnur fyrir alvarlegum aukaverkunum.

Notkun dexametasóns samhliða Zynlonta

Meðan á meðferð með Zynlonta stendur muntu einnig fá annað lyf, sem nefnist dexametasón, til að draga úr aukaverkunum meðferðarinnar.

Þú færð 4 mg af dexametasóni annaðhvort um munn eða í bláæð tvisvar á dag í þrjá daga, fyrst á deginum áður en þú færð Zynlonta.

Ef þú færð ekki dexametasón daginn fyrir meðferðina verður að gefa það að minnsta kosti 2 klukkustundum áður en Zynlonta er gefið.

Hve oft þér verður gefið Zynlonta

Zynlonta er venjulega gefið á 3 vikna fresti (á degi 1 í 21 dags lotu).

- Læknirinn mun láta þig fá lyf fyrir hvert innrennsli til að minnka líkurnar á aukaverkunum.
- Læknirinn gæti stöðvað meðferðina, seinkað henni eða breytt skammtinum af Zynlonta ef þú færð alvarlegar aukaverkanir (sjá kafla 4 um hugsanlegar aukaverkanir).
- Læknirinn mun taka blóðprufur reglulega til að athuga hvort aukaverkanir séu af Zynlonta.
- Læknirinn mun ákveða hve margan meðferðarlottur þú þarft.

Ef notaður er stærri skammtur af Zynlonta en mælt er fyrir um

Vegna þess að innrennslið er gefið af læknum eða öðru starfsfólki með tilhlýðilega þjálfun er ofskömmtun ólíkleg. Ef þú færð óvart of mikið af lyfinu mun lækinn fylgjast með þér og veita þér viðbótarmeðferð eftir þörfum.

Ef gleymist að nota Zynlonta

Ef þú missir af skammti af Zynlonta skal gefa hann eins fljótt og auðið er. Þú gætir þurft að endurskipuleggja hvenær þú færð næsta fyrirhugaða skammt til að tryggja að hann sé gefinn 21 degi eftir skammtinn sem gleymdist. Viðhalda skal 21 dags bili á milli skammta.

Ef hætt er að nota Zynlonta

Þú átt ekki að hætta meðferð snemma án þess að ræða fyrst við lækinn.

Meðferð við eitilæxli með Zynlonta krefst venjulega nokkurra innrennsla. Fjöldi innrennsla sem þú færð fer eftir því hvernig þú bregst við meðferðinni. Því ættirðu, jafnvel þótt þú sjáir að einkennin batni, að halda áfram að nota Zynlonta þar til lækinn ákveður að hætta skuli notkun lyfsins. Ef meðferð er hætt of snemma geta einkennin komið aftur.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir af þessu lyfi:

Alvarlegar aukaverkanir

Sýkingar

Alvarlegar sýkingar, þar á meðal sýkingar sem geta valdið dauða, hafa komið fram hjá fólki sem fékk meðferð með Zynlonta. **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita** ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi merkjum og einkennum:

- hiti
- kuldaþrollur
- flensulík einkenni (hósti, þreyta eða máttleysi og líkamsverkir)
- slæmur höfuðverkur
- skurðir eða skrámur sem eru rauð, heit, þrútin eða sem verkjar í

Vökvauppsöfnun

Líkami þinn gæti safnað of miklum vökva meðan á meðferð með Zynlonta stendur. Þetta getur verið alvarlegt. Þú getur fengið bólgu í ýmsum hlutum líkamans, þar með talið höndum, fótum (mjög algengt) og kvið (algengt) eða kringum innri líffæri eins og hjartað (algengt) og lungu (mjög algengt). **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita** ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi merkjum og einkennum:

- brjóstverkir (algengt)
- öndunarerfiðleikar (mjög algengt)
- bólga hvar sem er í líkamanum (mjög algengt)

Fá blóðkorn

Lítill blóðkornafjöldi (mjög algengt) getur verið alvarlegur eða svæsin. Lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun fylgjast með blóðkornafjöldanum meðan á meðferð með Zynlonta stendur. **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita** ef þú tekur eftir marblettum eða blæðingum eða einhverjum af ofangreindum merkjum og einkennum sýkinga.

Húðviðbrögð

Húðviðbrögð (algeng) hafa komið fram hjá fólki í meðferð með Zynlonta. Sum þeirra geta verið alvarleg. **Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita** ef þú færð ný eða versnandi, alvarleg húðviðbrögð, þar með talið:

- næmi fyrir sólarljósi, þar með talið viðbrögð sem líkjast sólbruna svo sem húðflögnun og erting eftir að hafa verið í ljósi
- kláðaútbrot
- blöðrumyndun á húð
- dekkri húðblettir
- erting, bólga, verkir og/eða húðskemmdir á stungustað.

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- þreyta og fól húð
- óðlilegar niðurstöður blóðprófa sem sýna:
 - o lítið magn dauðfyrninga, sem er tegund hvítra blóðkorna sem berjast gegn sýkingu, stundum með hita
 - o lítinn fjöldi blóðflagna, sem getur leitt til blæðinga og marbletta
 - o lifrarvandamál
- lystarleysi
- ógleði eða uppköst
- niðurgangur
- magaverkur
- hægðatregða
- húðroði
- útbrot
- kláði.

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- sýking í lungum, þar með talið berkjubólga (bronkítis) eða lungnabólga
- alvarleg sýking í öllum líkamanum (sýklasótt)
- sýking í nefi og hálsi
- útbrot sem einkennast af sléttu, rauðu svæði á húðinni sem er þakið litlum nöbbum
- vöðvaverkir
- liðverkir
- verkir í baki og hálsi
- verkir í handleggjum og fótleggjum
- orkuleysi.

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum

- nabbar á húðinni með grefti
- óþægindi í útlimum
- óþægindi í vöðvum og beinum
- bólga í himnunni kringum hjartað.

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum:

- æðaslit (slitnar æðar nálægt yfirborði húðar)
- blöðrur
- útbrot sem samanstanda af örsmáum til litlum, vökvaðum blöðrum.
- litlir rauðir eða fjólubláir blettir sem birtast á húðinni, byrja oft á fótleggjunum og geta breiðst hægt út til annarra líkamshluta, yfirleitt án verkja, kláða eða bólgu (kollagen æðakvilli í húð)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zynlonta

Zynlonta verður geymt af lækninum og lyfjafræðingi á sjúkrahúsinu eða læknaðfunni þar sem þú færð meðferð.

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur ber ábyrgð á geymslu þessa lyfs og því að farga ónotuðu lyfi á réttan hátt. Eftirfarandi upplýsingar eru ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C–8 °C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Hvorki blönduðu lausnina né þynntu innrennslislausnina má frysta né útsetja fyrir beinu sólarljósi.

Zynlonta er frumuskemmandi lyf. Fylgja verður gildandi reglum um meðhöndlun og förgun.

Læknirinn eða lyfjafræðingur ber ábyrgð á því að farga ónotuðu Zynlonta á réttan hátt. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zynlonta inniheldur

- **Virka innihaldsefnið** er loncastuximab tesirín. Hvert hettuglas inniheldur 10 mg af loncastuximab tesiríni. Hver ml inniheldur 5 mg af loncastuximab tesiríni eftir blöndun.
- **Önnur innihaldsefni** eru: L-histidín, L-histidín monóhýdróklóríð, pólýsorbit 20 (E 432), súkrósi (sjá kafla 2 „Zynlonta inniheldur pólýsorbit“)

Lýsing á útliti Zynlonta og pakkningastærðir

Lyfið er hvítt til beinhvítt duft sem líkist köku. Það er afhent í hettuglasi úr gleri og er eingöngu einnota. Blanda þarf duftið og þynna það fyrir innrennsli.

Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu:
<https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Hafa skal í huga vinnuferla um rétta meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja.

Blöndun þykkisstofns

- Blandið hvert hettuglas með þykkisstofni með 2,2 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf og beinið straumnum í átt að innri vegg hettuglassins til að fá endanlegan 5 mg/ml styrk.
- Hringsnúið hettuglasinu varlega þar til stofninn er algjörlega uppleystur. Má ekki hrista.
- Skoðið blönduðu lausnina með tilliti til agna og litabreytinga. Lausnin á að vera tær til örlítið ópallýsandi, litlaus til aðeins gulleit. Notið ekki ef blandaða lausnin er upplituð, skýjuð eða inniheldur sýnilegar agnir.
- Fargið ónotuðu hettuglasi eftir blöndun ef farið er yfir ráðlagðan geymslutíma.

Þynning í i.v. innrennslispoka

- Dragið upp nauðsynlegt rúmmál af blönduðu lausninni úr hettuglasinu með sæfðri sprautu. Fargið öllum ónotuðum hluta sem eftir er í hettuglasinu.
- Bætið útreiknuðu skammtarúmmáli af Zynlonta blandaðri lausn í 50 ml i.v. innrennslispoka með **5% glúkósa**.
- Blandið varlega í i.v. innrennslispokanum með því að snúa pokanum hægt við. Má ekki hrista.
- Enginn ósamrýmanleiki hefur komið fram milli Zynlonta og i.v. innrennslispoka sem eru úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýólefini (PO) og PAB (samfjölíða etýlens og própýlens), sem komast í snertingu við lyfið.
- Zynlonta á að gefa með sérstakri innrennslislínu sem er búin sæfðri, ekki hitavaldandi (non-pyrogenic), lítið próteinbindandi síu (0,2 eða 0,22 míkrometra opstærð) í línunni (in-line) eða sem fest er við hana (add-on) og hollegg.

Blönduð lausn

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota blönduðu lausnina þegar í stað. Sé lyfið ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda og á geymslutími ekki að vera lengri en 4 klst. í kæli (2 °C–8 °C) eða 4 klst. við stofuhita (20 °C–25 °C) nema blöndun hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar smitgátaraðstæður. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blönduðu lausnarinnar við notkun í allt að 4 klst. í kæli (2 °C–8 °C) eða 4 klst. við stofuhita (20 °C–25 °C).

Þynnt lausn

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota tilbúna innrennslislausn þegar í stað. Sé lyfið ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda og á geymslutími ekki að vera lengri en 24 klst. í kæli (2 °C–8 °C) eða 8 klst. við stofuhita (20 °C–25 °C) nema þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar smitgátaraðstæður. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika tilbúinnar lausnar við notkun í allt að 24 klst. við stofuhita (20 °C–25 °C).

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir loncastuximab tesirín eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um kollagen æðakvilla í húð úr klínískum rannsóknum (um) og birtum heimildum, þar sem í sumum tilvikum var um að ræða samrýmanleg tengsl í tíma, og í ljósi líklegs verkunarháttar og svipaðra aukaverkana af völdum annarra samtenginga mótefnis og lyfjaefnis, telur skýrslugjafi PRAC að orsakasamhengi milli loncastuximab tesiríns og kollagen æðakvilla í húð sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. Skýrslugjafi PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skyldi upplýsingum um lyf sem innihalda loncastuximab tesirín í samræmi við þetta.

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um háræðalekaheilkenni úr eiturefnafræðilegum rannsóknum og klínískum rannsóknum, birtum heimildum og tilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins, þar sem í sumum tilvikum var um að ræða samrýmanleg tengsl í tíma, og í ljósi líklegs verkunarháttar, telur skýrslugjafi PRAC að bæta skuli varnaðarorðum um mögulegt háræðalekaheilkenni við lyfjaupplýsingar loncastuximab tesiríns til að auka vitund lækna og sjúklinga um þetta sjúkdómsástand. Skýrslugjafi PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skyldi upplýsingum um lyf sem innihalda loncastuximab tesirín í samræmi við þetta.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir loncastuximab tesirín telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda loncastuximab tesirín sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.