

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zynlonta 10 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 10 mg lonkastuksimabo tesirino.

Paruošus, kiekviename ml yra 5 mg lonkastuksimabo tesirino.

Lonkastuksimabas tesirinas yra į CD19 nukreipto antikūno ir alkilinančio vaistinio preparato konjugatas, kurį sudaro humanizuotas IgG1 kappos monokloninis antikūnas, gaminamas kininių žiurkėnukų kiaušidžių ląstelėse naudojant rekombinantinę DNR technologiją, ir yra konjuguojamas su SG3199, pirolbenzodiazepino (PBD) dimero citotoksiška alkilinančia medžiaga proteazės skaidoma valino-alanino jungtimi. Prie jungties prijungtas SG3199 yra apibūdinamas kaip SG3249, dar vadinamas tesirinu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai, panašūs į gumulėlį.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zynlonta kaip monoterapija skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvavusia arba refrakterine difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL) ir didelio laipsnio B ląstelių limfoma (DLBLL), gydyti po dviejų arba daugiau sisteminio gydymo eilių.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Zynlonta reikia skirti tik prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam vėžiu sergančių pacientų diagnostavimo ir gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Zynlonta dozė yra 0,15 mg/kg kas 21 dieną 2 ciklus, po to 0,075 mg/kg kas 21 dieną tolesnius ciklus, iki kol pasireikš ligos progresavimas arba nepriimtinas toksinis poveikis.

Premedikacija deksametazonu

Išskyrus tuos atvejus, kai yra kontraindikacijų, deksametazono 4 mg reikia skirti per burną arba į veną du kartus per parą 3 dienas, pradedant dieną prieš skiriant Zynlonta, kad būtų sumažintas su pirolbenzodiazepinu (PBD) susijęs toksinis poveikis. Jeigu deksametazono nepradedama skirti dieną prieš Zynlonta skyrimą, deksametazono skyrimą per burną arba į veną reikia pradėti likus bent 2 valandoms iki Zynlonta skyrimo.

Uždelsios arba praleistos dozės

Jeigu praleidžiama suplanuota Zynlonta dozė, ją reikia skirti nedelsiant ir skyrimo režimą reikia pakoreguoti taip, kad tarp dozių vartojimo išliktų 21 dienos intervalas.

Dozės koregavimas

Dozės koregavimas hematologinėms ir nehematologinėms nepageidaujamoms reakcijoms išvengti (žr. 4.8 skyrių) pateikiamas 1 lentelėje toliau.

1 lentelė. Zynlonta dozės koregavimas hematologinėms ir nehematologinėms nepageidaujamoms reakcijoms

Nepageidaujamos reakcijos	Sunkumas	Dozės koregavimas
Hematologinės nepageidaujamos reakcijos		
Neutropenija (žr. 4.8 skyrių)	Absolūtus neutrofilų skaičius mažesnis nei $1 \times 10^9/l$	Atidėkite Zynlonta vartojimą, kol neutrofilų skaičius normalizuosis iki $1 \times 10^9/l$ arba daugiau
Trombocitopenija (žr. 4.8 skyrių)	Trombocitų skaičius mažesnis nei 50 000/mcl	Atidėkite Zynlonta vartojimą, kol trombocitų skaičius normalizuosis iki 50 000/mcl arba daugiau
Nehematologinės nepageidaujamos reakcijos		
Edema arba skysčio susikaupimas (žr. 4.8 skyrių)	2 laipsnis arba didesnis	Atidėkite Zynlonta vartojimą, kol toksinis poveikis normalizuosis iki 1 laipsnio arba mažesnio
Kitos nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių)	3 laipsnis arba didesnis	Atidėkite Zynlonta vartojimą, kol toksinis poveikis normalizuosis iki 1 laipsnio arba mažesnio

Jeigu dozavimas uždeliamas daugiau nei 3 savaites dėl toksinio poveikio, susijusio su Zynlonta, tolesnes dozes reikia sumažinti 50 %. Jeigu dėl toksinio poveikio po antros 0,15 mg/kg (2 ciklo) dozės reikia sumažinti dozę, 3 ciklo metu pacientui reikia skirti 0,075 mg/kg dozę.

Jeigu po nepageidaujamos reakcijos du kartus sumažinus dozę toksinis poveikis vėl pasireiškia, Zynlonta vartojimą gali reikėti visiškai nutraukti.

Senyvi pacientai

Pacientams, kuriems yra ≥ 65 metų, Zynlonta dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, Zynlonta dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Zynlonta vartojimas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (CLcr nuo 15 iki 29 ml/min.), neištirtas. Sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo ir paskutinės stadijos inkstų ligos, taikant hemodializę arba jos netaikant, poveikis lonkastuksimabo tesirino farmakokinetikai nežinomas. Šiems pacientams skiriant lonkastuksimabą tesirina, gali reikėti papildomai stebėti nepageidaujamas reakcijas.

Gyvūnų tyrimų modeliu (žiurkių) surinkti duomenys apie SG3199 rodo minimalų pašalinimą per inkstus. Klinikinių duomenų nėra.

Sutrikusi kepenų funkcija

Dozės koreguoti nerekomenduojama pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendro bilirubino koncentracija $\leq$ viršutinę normos ribą [VNR] ir aspartataminotransferazės aktyvumas [AST] $>$ VNR arba bendro bilirubino koncentracija nuo > 1 iki 1,5 karto $\times$ VNR ir bet koks AST aktyvumas).

Zynlonta poveikis pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendro bilirubino koncentracija $> 1,5 \times \text{VNR}$ ir bet koks AST aktyvumas), neištirtas.

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama stebėti nepageidaujamas reakcijas.

Vaikų populiacija

Lonkastuksimabo tesirino saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Zynlonta skirtas leisti į veną.

Infuzija atliekama per 30 minučių per intraveninę liniją.

Zynlonta ekstravazacija buvo susijusi su dirginimu, patinimu, skausmu ir (arba) audinių pažeidimu, kurie gali būti sunkūs (žr. 4.8 skyrių). Vaistinio preparato skyrimo metu reikia stebėti, ar infuzijos vietoje nėra poodinės infiltracijos.

Zynlonta reikia paruošti ir praskiesti taikant aseptinį metodą prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui. Vaistinį preparatą reikia skirti naudojant specialią infuzijos liniją, kurioje yra įmontuotasis arba pridėtinis sterilus, nepirogeninis, mažai su baltymais besijungiantis filtras (0,2 arba 0,22 mikrometro porų dydžio) ir kateteris.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra citotoksinio komponento, kuris yra kovalentiškai prisijungęs prie monokloninio antikūno (žr. specialias ruošimo ir tvarkymo procedūras 6.6 skyriuje).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Skysčio susikaupimas ir edema

Zynlonta gydytiems pacientams nustatytas sunkus skysčio susikaupimas ir edema (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams neatsirado arba nepasunkėjo edema arba skysčio susikaupimas. Zynlonta vartojimą reikia atidėti 2 arba didesnio laipsnio edemai arba skysčio susikaupimui gydyti, kol nepraeis toksinis poveikis. Pacientams, kuriems pasireiškia skysčio susikaupimo pleuros arba perikardo ertmėje simptomai, pvz., naujai atsiradusi arba pasunkėjusi dispnėja, krūtinės skausmas ir (arba) ascitas, pvz., pilvo patinimas ir pūtimas, gali reikėti atlikti diagnostinį vizualizavimą. Reikia pradėti tinkamą medicininį edemos arba skysčio susikaupimo gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Mielosupresija

Gydymas Zynlonta gali sukelti rimtą arba sunkią mielosupresiją, įskaitant neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją (žr. 4.8 skyrių).

Prieš kiekvieną Zynlonta dozę reikia atlikti bendrą kraujo tyrimą. Esant citopenijai, gali reikėti dažnesnės stebėsenos laboratorijoje ir (arba) Zynlonta vartojimo sustabdymo, dozės sumažinimo arba nutraukimo. Gali reikėti skirti profilaktinį granuliocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių, jei taikytina (žr. 4.2 skyrių).

Infekcijos

Zynlonta gydytiems pacientams nustatyta mirtinų ir sunkių infekcijų, įskaitant oportunistines infekcijas (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda naujų arba sunkėjančių požymių arba simptomų, būdingų infekcijai. Esant 3 arba 4 laipsnio infekcijai, Zynlonta vartojimą reikia atidėti, kol infekcija praeis (žr. 4.2 skyrių).

Padidėjusio jautrumo šviesai ir odos reakcijos

Pacientams, gydytiems Zynlonta, nustatyta sunkių odos reakcijų. Atliekant Zynlonta klinikinius tyrimus, odos reakcijoms gydyti buvo skiriami per burną vartojami ir vietiniai kortikosteroidai bei niežėjimo gydymas (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda naujų ar pasunkėjusių odos reakcijų, įskaitant padidėjusio jautrumo šviesai reakcijas. Atsiradus sunkių (3 laipsnio) odos reakcijų, Zynlonta vartojimą reikia atidėti, kol jos praeis (žr. 4.2 skyrių). Pacientams reikia patarti vengti tiesioginės natūralios arba dirbtinės saulės šviesos, įskaitant sklindančią per stiklinius langus. Pacientams reikia patarti saugoti odą nuo saulės šviesos dėvint nuo saulės apsaugančius drabužius ir (arba) naudojant nuo saulės apsaugančius preparatus. Jeigu pasireiškia odos reakcija arba išbėrimas, gali prireikti dermatologo konsultacijos (žr. 5.3 skyrių).

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Vaistinių preparatą skiriant nėščiai moteriai, Zynlonta gali turėti neigiamą poveikį embrionui ir vaisiui, nes jo sudėtyje yra genotoksiško junginio (SG3199), kuris veikia aktyviai besidalijančias ląsteles.

Nėščias moteris reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui.

Vaisingo amžiaus moteris turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Zynlonta metu ir bent 10 mėnesių po paskutinės dozės vartojimo. Vyrai, kurių partnerės yra vaisingo amžiaus, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Zynlonta metu ir bent 7 mėnesius po paskutinės dozės vartojimo (žr. 4.6 skyrių).

Vaisingumas

Atliekant ikiklinikinius tyrimus, lonkastuksimabas tesirinas buvo siejamas su toksiniu poveikiu sėklidėms, todėl jis gali neigiamai veikti vyrų reprodukcinę funkciją ir vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Lonkastuksimabu tesirino, laisvojo tesirino, SG3199 ir susijusių metabolitų sąveikos tyrimų žmonėms neatlikta.

Kliniškai svarbi FK sąveika nėra tikėtina (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo lonkastuksimabu tesirinu metu ir bent 10 mėnesių po paskutinės dozės vartojimo.

Vyrai

Dėl galimo genotoksiškumo vyrai su vaisingo amžiaus partnerėmis turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo lonkastuksimabu tesirinu metu ir bent 7 mėnesius po paskutinės dozės vartojimo.

Nėštumas

Duomenų apie lonkastuksimabo tesirino vartojimą nėštumo metu nėra. Lonkastuksimabo tesirino tyrimų dėl poveikio gyvūnų reprodukcijai neatlikta. Zynlonta gali turėti toksinį poveikį embrionui ir vaisiui, vaistą skiriant nėščiai moteriai, nes jo sudėtyje yra genotoksiško junginio (SG3199), kuris jis veikia aktyviai besidalijančias ląsteles. Zynlonta nėštumo metu vartoti nerekomenduojama, nebent numatoma nauda moteriai yra didesnė už galimą riziką vaisiui. Zynlonta nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Prieš pradėdant vartoti Zynlonta rekomenduojama atlikti nėštumo testą.

Žindymas

Duomenų apie lonkastuksimabo tesirino arba SG3199 išsiskyrimą į motinos pieną, poveikį žindomam vaikui arba pieno gamybai nėra. Pavojaus žindomiems vaikams negalima atmesti. Gydymo Zynlonta metu ir bent 3 mėnesius po paskutinės dozės žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Remiantis gyvūnų tyrimų rezultatais, lonkastuksimabas tesirinas gali kenkti vyrų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Todėl šiuo vaistu gydomiems vyrams reikia patarti prieš pradėdant gydymą užkonservuoti ir išsaugoti spermos mėginius.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zynlonta gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau pacientams, vartojantiems lonkastuksimabą tesiriną, nustatytas nuovargis, į tai reikia atsižvelgti vairuojant arba valdant mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos vartojant lonkastuksimabą tesiriną buvo padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas (35,8 %), neutropenija (34,9 %), nuovargis (30,2 %), anemija (28,8 %), trombocitopenija (28,4 %), (26,5 %), periferinė edema (23,3 %), ir išbėrimas (20,0 %). Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos (≥ 3 laipsnio) buvo neutropenija (24,2 %), padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas (17,2 %), trombocitopenija (15,8 %), anemija (11,6 %) ir infekcijos (9,8 %).

Dažniausios rimtos nepageidaujamos reakcijos buvo febrilinė neutropenija (3,3 %), pilvo skausmas, dispnėja ir skysčio susikaupimas pleuros ertmėje (po 1,9 %). Plaučių infekcija buvo nustatyta kaip nepageidaujamas reakcija, siejama su mirtimi (0,5 %).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, buvo padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas (8,8 %), periferinė edema (2,8 %), trombocitopenija (1,9 %), skysčio susikaupimas pleuros ir perikardo ertmėje (po 1,4 %).

Dozės koregavimo arba sustabdymo dažnis dėl nepageidaujamų reakcijų 47,4 %. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo mažinti dozę, buvo padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas (3,3 %) ir dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių dozės buvo uždelstos, buvo padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas (17,7 %), neutropenija (11,2 %) ir trombocitopenija (7,9 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų dažniai nustatomi remiantis 215 pacientais, kuriems pasireiškė recidyvavusi arba refrakterinė DDBLL, kuriems buvo skiriama tik Zynlonta infuzija į veną rekomenduojama pirmine doze (0,15 mg/kg) dviejuose monoterapijos tyrimuose, iš kurių 145 pacientai dalyvavo 2 fazės pagrindiniame tyrime ADCT-402-201 (LOTIS-2) ir 70 pacientų dalyvavo 1 fazės tyrime (ADCT-402-101). Šiems pacientams buvo skiriama Zynlonta 45 dienų medianos metu (nuo 1 iki 569 dienų intervale).

Išskyrus tuos atvejus, kai nepageidaujamų reakcijų dažniai yra paremti nepageidaujamų reiškinių, kilusių dėl bet kokių priežasčių klinikiniuose tyrimuose, kur reiškinių nepageidaujamai reakcijai pasireikšti proporcija gali turėti kitų priežasčių, nei susijusios su vaistiniu preparatu, pvz., liga, kiti vaistiniai preparatai arba nesusijusios priežastys.

Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal MedDRA organų sistemų klases (OSK) ir klasifikuojamos pagal dažnį taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal sunkumą nuo sunkiausios iki lengviausios.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos Zynlonta vartojant suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvavusia arba refrakterine DDBLL

MedDRA OSK	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Infekcijos ir infestacijos		Pneumonija ^a (įskaitant plaučių infekciją) viršutinių kvėpavimo takų infekcija; Apatinių kvėpavimo takų infekcija;	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija Neutropenija Trombocitopenija	Febrilinė neutropenija	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas	Skysčių susilaikymas	Skysčių perteklius
Nervų sistemos sutrikimai		Letargija	
Širdies sutrikimai		Skysčio susikaupimas perikardo ertmėje	Perikarditas

MedDRA OSK	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Skysčio susikaupimas pleuros ertmėje Dispėja ^b		
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas ^c Viduriavimas Pykinimas Vėmimas Vidurių užkietėjimas	Ascitas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas Niežėjimas Eritema	Padidėjusio jautrumo reakcija Makulopapulinis išbėrimas Odos hiperpigmentacija Niežintis išbėrimas Veido patinimas Pūslinis dermatitas	Pustulinis išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Sprando skausmas Galūnių skausmas Nugaros skausmas Skeleto ir raumenų skausmas Mialgija Krūtinės skeleto raumenų skausmas	Skeleto raumenų diskomfortas Galūnių diskomfortas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Periferinė edema Nuovargis	Veido edema Astenija Periferinis tinimas Patinimas Ekstrakardialinis krūtinės skausmas	Generalizuota edema Edema
Tyrimai	Padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje		
a Su 5 laipsniu susijusios nepageidaujamos reakcijos b Dispėja apima dusulį, dusulį fizinio krūvio metu c Skausmas pilve apima skausmą pilve, diskomfortą pilve, skausmą apatinėje pilvo dalyje ir skausmą viršutinėje pilvo dalyje			

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Skysčio susikaupimas ir edema

Pacientams, gydytiems Zynlonta, nustatytas sunkus skysčio susikaupimas ir edema. ≥ 3 laipsnio edema ir skysčio susikaupimas pasireiškė 5,6 % pacientų. 3 arba 4 laipsnio skysčio susikaupimas perikardo ertmėje nustatytas 1,4 % pacientų. 3 laipsnio skysčio susikaupimas pleuros ertmėje nustatytas 2,8 %, 3 laipsnio periferinė edema ir ascitas – 1,4 %, 3 laipsnio periferinis tinimas – 0,5 %

pacientų (žr. 4.4 skyrių). Dėl skysčio susikaupimo ir edemos reikėjo nutraukti gydymą 5,1 % pacientų. Mirtinų skysčio susikaupimo arba edemos reiškinių nenustatyta. Laiko iki ≥ 3 laipsnio skysčio susikaupimo ir edemos atsiradimo mediana buvo atitinkamai 115 dienų ir 101 diena (žr. 4.4 skyrių).

Mielosupresija

Gydymas Zynlonta gali sukelti sunkią mielosupresiją. 3 arba 4 laipsnio neutropenija pasireiškė 24,2 % 3 arba 4 laipsnio trombocitopenija 15,8 % ir 3 arba 4 laipsnio anemija 11,6 % pacientų. Febrilinė neutropenija pasireiškė 3,3 % pacientų (žr. 4.4 skyrių). Dėl trombocitopenijos ir neutropenijos reikėjo nutraukti gydymą atitinkamai 1,9 % ir 0,5 % pacientų. Pacientų, kuriems gydymą reikėjo nutraukti dėl anemijos, nebuvo (žr. 4.4 skyrių). Laiko iki 3 arba 4 laipsnio neutropenijos, trombocitopenijos ir anemijos atsiradimo mediana buvo atitinkamai 36,0 dienos, 28,5 dienos ir 22,0 dienos (žr. 4.4 skyrių).

Infekcijos

Zynlonta gydytiems pacientams pasireiškė mirtinų ir sunkių infekcijų, įskaitant oportunistines infekcijas. ≥ 3 laipsnio infekcijos pasireiškė 9,8 % pacientų su susijusia mirtina infekcija 0,5 % pacientų (žr. 4.4 skyrių). Dėl infekcijų reikėjo nutraukti gydymą 0,9 % pacientų.

Odos reakcijos

Pacientams, gydytiems Zynlonta, pasireiškė sunkios odos reakcijos. 3 laipsnio odos reakcijos pasireiškė 3,7 %, tarp kurių buvo padidėjusio jautrumo šviesai reakcija (1,4 %), išbėrimas (0,9 %), pustulinis išbėrimas (0,5 %), makulopapulinis išbėrimas (0,5 %) ir eritema (0,5 %) (žr. 4.4 skyrių). 4 laipsnio ir 5 laipsnio odos reakcijų nebuvo. Trims (3) pacientams (1,4 %) gydymas Zynlonta nutrauktas dėl 1-2 laipsnio odos reakcijų, nė vienam pacientui gydymas Zynlonta nebuvo nutrauktas dėl sunkios odos reakcijos. Laiko iki 3 laipsnio padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų atsiradimo mediana buvo 32,0 dienos, laiko iki 3 laipsnio ne padidėjusio jautrumo šviesai sukeltų odos reakcijų atsiradimo mediana buvo 56,0 dienos (žr. 4.4 skyrių).

Sunkios odos reakcijos buvo nustatytos pacientams, gydytiems Zynlonta. Atliekant Zynlonta klinikinius tyrimus, odos reakcijoms gydyti buvo skiriami per burną vartojami ir vietiniai kortikosteroidai bei niežėjimo gydymas (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos tyrimai

≥ 3 laipsnio sunkumą rodantys nenormaliai pakitę kepenų funkcijos tyrimų rezultatai nustatyti 19,5 % pacientų, 3 arba 4 laipsnio gamaglutamiltransferazės (GGT) aktyvumo padidėjimas nustatytas 17,2 % pacientų. Dėl padidėjusio GGT aktyvumo dozė buvo uždelsta, dozė buvo sumažinta ir gydymas nutrauktas atitinkamai 17,7 %, 3,3 % ir 8,8 % pacientų. Padidėjęs 3 laipsnio alaninaminotransferazės aktyvumas pasireiškė 2,8 %, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje nustatytas 1,4 % ir padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas nustatytas 0,9 % pacientų. Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje nustatytas 2,8 % pacientų, 1,4 % pacientų jis buvo 3 laipsnio.

Vartojimo po vaistinio preparato registracijos patirtis

Toliau pateikiamos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą nustatytos remiantis pranešimais po Zynlonta registracijos. Kadangi apie šias reakcijas pranešama savanoriškai ir populiacijos dydis nėra aiškus, nevisada įmanoma patikimai įvertinti šių reakcijų dažnį arba nustatyti priežastinį ryšį su vaistinio preparato ekspozicija.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai: telangiektazija, pūslių, vezikulinis išbėrimas (dažnis nežinomas).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Bet kokiam nustatytam toksiniam poveikiui gydyti reikia taikyti simptominių gydymą ir standartines palaikomosios priežiūros priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai ir imunomoduliuojantys vaistiniai preparatai, priešnavikiniai vaistiniai preparatai, monokloniniai antikūnai bei antikūno ir vaistinio preparato konjugatai, kiti monokloniniai antikūnai bei antikūno ir vaistinio preparato konjugatai, ATC kodas – L01FX22

Veikimo mechanizmas

Lonkastuksimabas tesirinas yra antikūno ir vaistinio preparato konjugatas (AVK), tikslingai veikiantis CD19. Monokloninio IgG1 kappa antikūno komponentas jungiasi su žmogaus CD19, transmembraniniu baltymu, kurio raiška aptinkama ant B linijos kilmės ląstelių paviršiaus. Mažų molekulių komponentas yra SG3199, PBD dimeras ir alkiliantis vaistinis preparatas.

Susijungęs su CD19, lonkastuksimabas tesirinas internalizuojamas, tada proteolizinio skilimo būdu atsiskiria SG3199. Atsiskyręs SG3199 susijungia su DNR mažuoju grioviu ir sudaro labai citotoksiškas DNR tarpigijines kryžmines jungtis, kurios po to sukelia ląstelių žūtį.

Farmakodinaminis poveikis

Didesnė lonkastuksimabo tesirino ekspozicija 1 ciklo metu buvo susijusi su didesniu veiksmingumu skiriant 0,015-0,2 mg/kg dozes (nuo 0,1 iki 1,33 karto viršijančias didžiausią rekomenduojamą dozę). Didesnė lonkastuksimabo tesirino ekspozicija 1 ciklo metu buvo susijusi su didesniu kai kurių ≥ 2 laipsnio nepageidaujamų reakcijų, įskaitant odos ir nagų reakcijas, kepenų funkcijos tyrimų nukrypimus nuo normos ir padidėjusį gamaglutamiltransferazės aktyvumą, pasireiškimo dažniu.

Širdies elektrofiziologija

Skiriant didžiausią rekomenduojamą terapinę 0,15 mg/kg dozę 1 ciklo ir 2 ciklo metu, lonkastuksimabas tesirinas nesukelia didelių vidutinių QT intervalo padidėjimų (t. y., > 20 msec).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Zynlonta veiksmingumas buvo vertinamas ADCT-402-201 (LOTIS-2), atliekant atvirąjį, vienos grupės tyrimą LOTIS-2, kuriame dalyvavo 145 suaugę pacientai, sergantys recidyvavusia arba refrakterine difuzine didelių B ląstelių limfoma (DBLL) po mažiausiai 2 anksčiau taikytų sisteminio gydymo režimų. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems nustatyta generalizuota limfadenopatija (apibrėžiama kaip bet koks navikas, kurio ilgiausias matmuo ≥ 10 cm) dėl mažesnio atsako dažnio ir aktyvi centrinės nervų sistemos limfoma. Pacientams buvo skiriama 0,15 mg/kg kas 3 savaites 2 ciklus, tada 0,075 mg/kg kas 3 savaites tolesnius ciklus. Pacientams gydymas buvo skiriamas 1 metus arba ilgiau, jeigu jiems tai buvo kliniškai naudinga, arba iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio.

Iš 145 pacientų, kuriems buvo skiriama Zynlonta, ciklų skaičiaus mediana buvo 3 (intervalas nuo 1 iki 26), 60 % buvo skiriami trys arba daugiau ciklų ir 34 % buvo skiriami penki arba daugiau ciklų. Dvylikai (12) pacientų buvo skiriama kamieninių ląstelių transplantacija iš karto po gydymo Zynlonta.

Iš 145 įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 66 metai (intervalas nuo 23 iki 94), 14 % buvo 75 metų ir vyresni, 59 % buvo vyrai ir 94 % funkcinė būklė pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę buvo nuo 0 iki 1. Rasė nustatyta 97 % pacientų; iš šių pacientų 90 % buvo baltodžiai, 3 % buvo juodaodžiai ir 2 % buvo azijiečiai.

Diagnozė buvo DDBLL, nenurodyta kitaip (angl. *not otherwise specified*, NOS) 88 % (įskaitant 20 %, kuriems DDBLL sukėlė mažo laipsnio limfoma) ir didelio laipsnio B ląstelių limfoma 7 %.

Ankstesnių gydymų skaičiaus mediana buvo 3 (intervalas nuo 2 iki 7). 43 % pacientų buvo skiriami 2 ankstesni gydymai, 24 % buvo skiriami 3 ankstesni gydymai ir 32 % buvo skiriami daugiau nei 3 ankstesni gydymai. 63 % pacientų sirgo refrakterine liga, 17 % anksčiau atliktas kamieninių ląstelių transplantavimas ir 9 % anksčiau taikytas chimerinio antigeno receptoriaus (CAR) T ląstelių gydymas.

Veiksmingumas įvertintas remiantis bendru atsako dažniu (BAD), kaip buvo įvertinta nepriklausomo priežiūros komiteto (NPK) taikant „Lugano 2014“ kriterijus (3 lentelė). Kontrolinio stebėjimo laiko mediana buvo 7,8 mėnesio (nuo 0,3 iki 31 mėnesio intervalas).

3 lentelė. Veiksmingumo rezultatai pacientams, sergantiems recidyvavusia arba refrakterine DDBLL

Veiksmingumo parametras	Zynlonta N = 145
Bendras atsako dažnis pagal NPK, (95 % PI)	48,3 % (39,9; 56,7)
Visiško atsako dažnis (95 % PI)	24,8 % (18,0; 32,7)
Laiko iki atsako mediana (intervalas), mėnesiai	1,3 (1,1; 8,1)
Bendro atsako trukmė	N = 70
Mediana (95 % PI), mėnesiai	13,4 (6,9; NĮ)
PI = pasikliautinis intervalas; NĮ = negalima įvertinti. ^a NPK = nepriklausomas priežiūros komitetas (NPK) taikant „Lugano 2014“ kriterijus	

Imunogeniškumas

Kaip ir gydant visais terapiniais baltymais, pacientams, gydytiems lonkastuksimabu tesirinu, gali pasireikšti imuninis atsakas. Tyrimo ADCT-402-201 (LOTIS-2) metu 0 iš 134 pacientų po gydymo aptikta antikūnų prieš lonkastuksimabą tesiriną.

Senyvi pacientai

Iš 145 pacientų, sergančių B ląstelių limfoma, kuriems tyrimo ADCT-402-201 (LOTIS-2) metu buvo skiriama Zynlonta, 55 % buvo 65 metų ir vyresni. Bendrų saugumo ar veiksmingumo skirtumų tarp šių ir jaunesnių pacientų nenustatyta.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Zynlonta tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis B ląstelių ne Hodžkino limfomai (B-NLH) gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Lonkastuksimabo tesirino ekspozicija patvirtintomis rekomenduojamomis dozėmis 2 ciklo metu ir esant pusiausvyrinei koncentracijai nurodyta 4 lentelėje. Lonkastuksimabo tesirino esant pusiausvyrinei koncentracijai $C_{\max}$ buvo 39,0 % mažesnė už $C_{\max}$ po antrosios dozės. Pusiausvyrinei koncentracijai pasiekti prireikė maždaug 15 savaičių.

4 lentelė. Lonkastuksimabo tesirino ekspozicijos parametrai

Laikas	$C_{\max}$ (ng/ml)	AUC _{tau} (ng • per parą/ml)
2 ciklas	2 795 (36,4 %)	22 082 (46,0 %)
Pusiausvyrinė koncentracija	1 705 (31,6 %)	16 265 (34,9 %)

$C_{\max}$ = didžiausia numatoma koncentracija serume; AUC_{tau} = plotas po kreive dozavimo intervalo metu.

Duomenys, pateikiami kaip geometrinis vidurkis ir variacijos koeficientas (VK %)

Absorbcija

Zynlonta skiriamas intravenine infuzija. Kitų tyrimų taikant kitus vartojimo būdus neatlikta.

Pasiskirstymas

Lonkastuksimabo tesirino pasiskirstymo tūrio geometrinis vidurkis (VK %) buvo 7,14 (22,9 %) 1.

In vitro tyrimai

SG3199 yra P-glikoproteino (P-gp) substratas, bet nėra atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), organinius anijonus pernešančio polipeptido (angl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP)1B1, OATP1B3 arba organinių katijonų nešiklio (angl. *organic cation transporter*, OCT)1 substratas.

SG3199 neslopina P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, organinių anijonų nešiklio (angl. *organic anion transporter*, OAT)1, OAT3, OCT2, OCT1, dauginio antimikrobinių medžiagų išnešimo baltymo (angl. *multi-antimicrobial extrusion protein*, MATE)1, MATE2-K arba tulžies rūgščių pernašos siurblio (angl. *bile salt export pump*, BSEP), esant kliniškai reikšmingoms nekonjuguoto SG3199 koncentracijoms.

Metabolizmas / biotransformacija

Tikėtina, kad lonkastuksimabo tesirino monokloninių antikūnų dalis bus metabolizuojama į mažus peptidus kataboliniais keliais. Mažų molekulių citotoksinas SG3199 *in vitro* metabolizuojamas veikiant CYP3A4/5.

In vitro tyrimai

Citochromo P450 (CYP) fermentai: SG3199 neslopina CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ar CYP3A4/5 esant kliniškai reikšmingoms nekonjuguoto SG3199 koncentracijoms.

Eliminacija

Geometrinis lonkastuksimabo tesirino klirenso vidurkis (VK %) laikui bėgant sumažėjo nuo 0,34 l per parą (53,2 %) po vienkartinės dozės iki 0,26 l per parą (37,2 %) esant pusiausvyrinei koncentracijai. Vidutinis (standartinis nuokrypis) lonkastuksimabo tesirino pusinės eliminacijos laikas buvo 15,8 (6,26) dienos 1 ciklo metu ir 20,5 (5,72) dienos esant pusiausvyrinei koncentracijai.

Šalinimas

Pagrindiniai SG3199 šalinimo iš žmogaus organizmo keliai neištirti. Gyvūnų tyrimų modeliu (žiurkių) surinkti duomenys rodo minimalų pašalinimą per inkstus. Klinikinių duomenų nėra.

Specifinės populiacijos

Kliniškai reikšmingų lonkastuksimabo tesirino farmakokinetikos skirtumų, remiantis amžiumi (20 - 94 metų), lytimi, rase, (baltaodžiai ir juodaodžiai), kūno svoriu (nuo 42,1 iki 160,5 kg), ECOG būkle (nuo 0 iki 2) arba lengvu arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (KLkr nuo 30 iki < 90 ml/min., taikant Cockcroft-Gault formulę), nenustatyta.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Lonkastuksimabo tesirino klirensas pacientams, kuriems nustatytas lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KLkr nuo 30 iki < 90 ml/min., taikant Cockcroft-Gault formulę) reikšmingai nesiskyrė nuo pacientų su normalia inkstų funkcija.

Gyvūnų tyrimų modeliu (žiurkių) surinkti duomenys apie SG3199 rodo minimalų pašalinimą per inkstus. Klinikinių duomenų nėra.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendro bilirubino koncentracija $\leq$ VNR ir AST $>$ VNR arba bendro bilirubino koncentracija nuo > 1 iki $1,5 \times$ VNR ir bet koks AST) gali padidinti nekonjuguoto SG3199 ekspoziciją, tačiau kliniškai reikšmingo poveikio lonkastuksimabo tesirino farmakokinetikai nenustatyta.

Zynlonta poveikis pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendro bilirubino koncentracija $> 1,5 \times$ VNR ir bet koks AST aktyvumas), neištirtas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeniškumas

Lonkastuksimabo tesirino arba SG3199 kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Genotoksiškumas

SG3199 buvo genotoksiškas atliekant *in vitro* mikrobranduolių tyrimą ir chromosomų aberacijų analizę, naudojant žmogaus limfocitus veikiant klastogeniškam mechanizmui. Šie rezultatai atitinka SG3199 kaip kovalentinės DNR kryžmiškai jungiančios medžiagos farmakologinį poveikį. Atvirkštinės bakterijų mutacijos tyrimo (*Ames* testo) rezultatai dėl citotoksiškumo nedavė rezultato.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Specialių lonkastuksimabo tesirino toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Tačiau Zynlonta citotoksinis komponentas SG3199, kryžmiškai besijungiantis su DNR, yra genotoksiškas ir yra toksiškas greitai besidalijančioms ląstelėms, tai rodo, kad jis gali turėti toksinį poveikį embrionui ir (arba) vaisiui.

Vaisingumas

Lonkastuksimabo tesirino poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų rezultatai, lonkastuksimabą tesirina leidžiant į veną ilgauodegėms makakoms, rodo galimą neigiamą poveikį patinų reprodukcinę funkciją ir vaisingumui. Lonkastuksimabą tesirina duodant ilgauodegėms makakoms kas 3 savaites, iš viso duodant 2

0,6 mg/kg dozes arba kas 3 savaites iš viso duodant 5 0,3 mg/kg dozes 13 savaitių, nustatyta nepageidaujamų rezultatų, tarp kurių buvo sumažėjęs sėklidžių ir sėklidžių prielipų svoris ir (arba) dydis, sėklinių kanalėlių atrofija, lytinių ląstelių degeneracija ir (arba) sumažėjęs sėklidžių prielipų spermos turinys. 0,3 mg/kg dozė gyvūnams sukelia ekspoziciją (AUC), maždaug 3 kartus didesnę už ekspoziciją vartojant 0,15 mg/kg didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę [DŽRD]. 12 savaitių atsigavimo laikotarpio pabaigoje po 4 arba 13 savaitių gydymo poveikis buvo negrįžtamas.

Toksinis poveikis

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai su ilgauodegėmis makakomis rodo, kad lonkastuksimabo tesirino leidimas į veną buvo susijęs su toksiniu poveikiu inkstams, įskaitant padidėjusį inkstų svorį ir nefropatiją su kintamu grįžtamuoju uždegimu ir fibroze.

Ilgauodegėms makakoms nustatyti juodi taškai ant odos, galimai susiję su kancerogeniškumu, jie išliko praėjus 12 savaitių laikotarpiui netaikant gydymo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
L-histidino monohidrochloridas
Polisorbatas 20
Sacharozė

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais arba skiriant infuziją kartu su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

5 metai

Paruoštas tirpalas

Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nėra iš karto vartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atidarius pakuotę atsako vartotojas, reikia laikyti ne ilgiau kaip 4 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C) arba 4 valandas kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C), išskyrus tuos atvejus, kai buvo ruošama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Nustatyta, kad vartojamas paruoštas tirpalas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus, laikant ne ilgiau kaip 4 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C) arba 4 valandas kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C).

Praskiestas tirpalas

Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais, paruoštą infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nėra iš karto vartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atidarius pakuotę atsako vartotojas, reikia laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C) arba 8 valandas kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C), išskyrus tuos atvejus, kai buvo skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Nustatyta, kad paruoštas infuzinis tirpalas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus ne ilgiau kaip 24 valandas, laikant kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C).

Nevartokite šio vaistinio preparato, jeigu laikymo sąlygos viršija nustatytas ribas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Flakonas (skaidrus 1 tipo stiklo) uždengtas kamščiu (teflonu padengta guma), su aliumininiu sandarikliu su plastikiniu nuplėšiamuoju dangteliu, kurio sudėtyje yra 10 mg lonkastuksimabo tesirino. Pakuotėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendros atsargumo priemonės

Zynlonta sudėtyje yra citotoksinis komponentas ir jį vartoti reikia tik prižiūrint gydytojui, turinčiam citotoksinių vaistinių preparatų vartojimo patirties. Reikia taikyti tinkamas priešnavikinių ir citotoksinių vaistinių preparatų tvarkymo ir šalinimo procedūras.

Tvarkant šį vaistinį preparatą reikia taikyti tinkamą aseptinį metodą.

Paruošto vaistinio preparato sudėtyje nėra konservantų ir jis yra skirtas tik vienkartinę dozei.

Prieš skiriant, Zynlonta reikia paruošti naudojant sterilų injekcinį vandenį ir praskiesti intraveniniame infuzijų maišelyje, kuriame yra 5 % gliukozės.

Paruošto tirpalo ir praskiesto infuzinio tirpalo negalima užšaldyti ir saugoti nuo tiesioginės saulės šviesos.

Dozės apskaičiavimas

Apskaičiuokite visą reikalingą dozę (mg) pagal paciento svorį ir paskirtą dozę (žr. 4.2 skyrių).

- Norint gauti apskaičiuotą dozę, gali reikėti daugiau nei vieno flakono.

Miltelių koncentratui ruošimas

- Kiekvieną miltelių koncentratui flakoną paruoškite, naudodami 2,2 ml sterilaus injekcinio vandens, jo srautą nukreipę link vidinės flakono sienelės, kad gautumėte galutinę 5 mg/ml koncentraciją.
- Nesmarkiai pasukiokite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Nekratykite.
- Patikrinkite, ar paruoštame tirpale nėra dalelių ir ar nepakito jo spalva. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba gelsvas. Jeigu pakito paruošto tirpalo spalva, jis yra drumstas arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.
- Jeigu pasibaigę rekomenduojamas laikymo laikas, nebaigtą naudoti flakoną išmeskite.

Skiedimas intraveninės infuzijos maišelyje

- Steriliu švirkštu įtraukite iš flakono reikiamą paruošto tirpalo tūrį. Nesuvartotą flakone likusį tirpalą išmeskite.
- Įpilkite apskaičiuotą Zynlonta dozės paruošto tirpalo tūrį į 50 ml intraveninės infuzijos maišelį su **5% gliukoze**.
- Atsargiai sumaišykite intraveninės infuzijos maišelį lėtai apversdami maišelį. Nekratykite.
- Zynlonta ir intraveninių infuzijos maišelių su polivinilchlorido (PVC), poliolefino (PO) bei PAB (etileno ir propileno kopolimero) medžiagomis, kurios liečiasi su vaistiniu preparatu, nesuderinamumo nenustatyta.
- Zynlonta reikia skirti naudojant specialią infuzijos liniją, kurioje yra įmontuotasis arba pridėtinis sterilus, nepirogeninis, mažai su baltymais besijungiantis filtras (0,2 arba 0,22 mikrometro porų dydžio) ir kateteris.

Atliekų tvarkymas

Zynlonta skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1695/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. gruodžio 20 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. lapkričio 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS
REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Zynlonta į rinką kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi suderinti jautrumo šviesai rizikos mažinimo medžiagos turinį ir formatą, įskaitant visuomenės informavimo, platinimo metodus ir visus kitus programos aspektus, su kompetentinga nacionaline institucija.

Papildomos rizikos mažinimo medžiagos paskirtis – mažinti jautrumo šviesai reakcijų riziką.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkoje tiekiamas Zynlonta, visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie, tikėtina, skirs Zynlonta, ir visiems pacientams, kurie, tikėtina, vartos Zynlonta, būtų pateikiama ši rizikos mažinimo medžiaga:

- Įspėjamoji paciento kortelė
 - Įspėjamosios paciento kortelės pateikiamos Zynlonta išrašantiems gydytojams, kad išplatintų pacientams, kuriems Zynlonta skiriamas recidyvavusiai arba refrakterinei difuzinei didelių B ląstelių limfomai (DDBLL) arba didelio laipsnio B ląstelių limfomai (DLBLL) gydyti;
 - Šią kortelę pacientai turi visada nešiotis, joje pateikiama toliau nurodyta pagrindinė pacientams svarbi saugos informacija:
 - gydymas Zynlonta pacientams gali padidinti jautrumo šviesai reakcijų riziką;
 - jautrumo šviesai reakcijų požymiai ir simptomai;
 - nurodymai, kaip vengti tiesioginės ir netiesioginės saulės šviesos ir kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą pasireiškus bet kokiam odos išbėrimui;
 - pacientą bet kuriuo metu, įskaitant skubios pagalbos sąlygomis, gydantiems sveikatos priežiūros specialistams skirtas įspėjamasis pranešimas, kad pacientas vartoja Zynlonta.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a str., registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant patvirtinti lonkastuksimabo tesirino veiksmingumą ir saugumą gydant suaugusius pacientus, sergančius recidyvavusia arba refrakterine difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL) ir didelio laipsnio B ląstelių limfoma (DLBLL), po dviejų arba daugiau sisteminio gydymo eilių, registruotojas turi pateikti galutinius tyrimo ADCT-402-311 (LOTIS 5) – 3 fazės lonkastuksimabo tesirino ir rituksimabo derinio (Lonca R), palyginti su imunochemoterapija, tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys recidyvavusia arba refrakterine DDBLL, – rezultatus.	Q4/2025

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zynlonta 10 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
lonkastuksimabas tesirinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 10 mg lonkastuksimabo tesirino
Paruošus kiekviename ml yra 5 mg lonkastuksimabo tesirino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas, polisorbatas 20, sacharozė

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną paruošus ir praskiedus.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis
Nekratykite.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1695/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Zynlonta 10 mg milteliai koncentratui
lonkastuksimabas tesirinas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

i.v. paruošus ir praskiedus

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 mg

6. KITA

Citotoksinis

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Zynlonta 10 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui lonkastuksimabas tesirinas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdant Jums skirti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zynlonta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Zynlonta
3. Kaip Jums bus skiriamas Zynlonta
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zynlonta
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zynlonta ir kam jis vartojamas

Zynlonta yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos lonkastuksimabo tesirino.

Zynlonta vartojamas suaugusiems tam tikro tipo vėžiui, vadinamam **difuzine didelių B ląstelių limfoma** (DDBLL), gydyti, kurie:

- vėl susirgo (liga atsinaujino) po dviejų arba daugiau gydymų arba kurie
- nereagavo į ankstesnį gydymą (atsparūs gydymui).

Difuzinė didelių B ląstelių limfoma yra vėžys, kuris išsivysto iš tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų B limfocitais (dar vadinamų B ląstelėmis).

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Zynlonta veikimo arba kodėl jis Jums paskirtas, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kaip Zynlonta veikia?

Lonkastuksimabą tesiriną sudaro 2 dalys; antikūnas (baltymo tipas, pritaikytas atpažinti ir prisijungti prie specifinio taikinio) ir citotoksinė medžiaga (vaistas, gebantis naikinti ląsteles, įskaitant vėžines ląsteles). Antikūnas šiame vaiste pritaikytas prisijungti prie CD19, baltymo, kuris aptinkamas B ląstelių paviršiuje. Kai antikūnas prisijungia prie šių ląstelių, įskaitant vėžines ląsteles, vaistas patenka į ląsteles ir jas sunaikina.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Zynlonta

Zynlonta Jums skirti draudžiama, jeigu yra **alergija lonkastuksimabui tesirinui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto **medžiagai** (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums leidžiant Zynlonta, jeigu Jums:

- yra arba neseniai buvo **aktyvi infekcija**;
- yra **kepenų funkcijos sutrikimų**; tarp simptomų gali būti odos ir akių pageltimas (gelta). Gydomo metu gydytojas stebės, ar Jums nepasireiškė šalutinis poveikis;
- nustatytas **nėštumas arba planuojate pastoti**. Zynlonta gali pakenkti Jūsų negimusiam vaikui (daugiau informacijos pateikiama skyriuje „Nėštumas, žindymas ir vaisingumas“).

Atsiradus bet kuriam toliau nurodytam sunkiam šalutiniam poveikiui, **nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui**.

Infekcijos

Žmonėms, gydytiems Zynlonta, nustatytos sunkios infekcijos, įskaitant infekcijas, kurios gali sukelti mirtį. Atsiradus naujiems arba pasunkėjus esamiems infekcijos požymiams arba simptomams, nurodytiems 4 skyriuje „Sunkus šalutinis poveikis“, **nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui**.

Skysčių susilaikymas

Gydymo Zynlonta metu organizme gali sulaikyti per daug skysčių. Šis reiškinys gali būti sunkus. Atsiradus bet kokiems skysčių susilaikymo požymiams arba simptomams, išvardytiems 4 skyriuje „Sunkus šalutinis poveikis“, **nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui**. Gydytojas skirs atitinkamą skysčių susilaikymo gydymą. Jeigu Jums pasireiškė sunkus patinimas, gydytojas gali sustabdyti gydymą iki tol, kol patinimas praeis.

Mažas kraujo ląstelių (plokštelių, raudonųjų kraujo ląstelių ir baltųjų kraujo ląstelių) skaičius. Maža tam tikrų kraujo ląstelių koncentracija kraujyje (mažas kraujo ląstelių skaičius) gali būti rimtas arba sunkus. Gydymo Zynlonta metu gydytojas arba slaugytojas stebės Jūsų kraujo ląstelių skaičių. Atsiradus bet kokiems infekcijos požymiams arba simptomams, nurodytiems 4 skyriuje „Sunkus šalutinis poveikis“, **nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui**. Mažas kraujo ląstelių skaičius gali sukelti infekciją.

Odos reakcijos

Zynlonta gydytiems žmonėms pasireiškė sunkios odos reakcijos. Buvimas saulės šviesoje (įskaitant per langus arba mašinos langus) gali sukelti sunkų saulės nudegimą. Svarbu naudoti apsaugančius nuo saulės spindulių tepalus ir tinkamai apsirengti, kad išvengtumėte nudegimų. Jeigu pasireiškė naujų arba sunkėjančių sunkių odos reakcijų, **apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui**. Požymiai ir simptomai išvardyti 4 skyriuje „Sunkus šalutinis poveikis“.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima skirti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes nėra informacijos apie jo vartojimą šiai amžiaus grupei.

Kiti vaistai ir Zynlonta

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote arba planuojate **vartoti kitų vaistų**, apie tai pasakykite gydytojui.

Kontracepcija (vyrai ir moterys)

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Zynlonta metu ir bent 10 mėnesius po paskutinės dozės vartojimo.

Vyrai, kurių partnerės yra vaisingo amžiaus, **turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą** gydymo Zynlonta metu ir bent 7 mėnesius po paskutinės dozės vartojimo. Pasitarkite dėl veiksmingo kontracepcijos metodo su gydytoju.

Nėštumas

Turite vengti pastoti, jeigu vartojate šį vaistą. Jeigu pastojote arba manote, kad pastojote gydymo Zynlonta metu, **apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui**. Prieš pradėdant gydymą Zynlonta, gydytojas gali Jums atlikti nėštumo testą.

Žindymo laikotarpis

Vartodama šį vaistą ir 3 dienas po paskutinės dozės vartojimo **nežindykite** kūdikio. Nežinoma, ar Zynlonta išsiskiria į motinos pieną.

Vaisingumas

Zynlonta **vyrams gali sukelti vaisingumo sutrikimų**, kurie gali veikti jų galimybes susilaukti vaikų. Prieš pradėdant gydymą galite pasitarti, kaip išsaugoti spermą. Daugiau informacijos gali pateikti gydytojas.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Zynlonta gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Jeigu Jums pasireiškė su infuzija susijusių reakcijų arba jeigu jaučiate nuovargį, silpnumą arba galvos svaigulį (žr. 4 skyrių), nevairuokite, nevažiuokite dviračiu, nenaudokite įrankių ir nevaldykite mechanizmų, kol nepasijusite geriau.

Daugiau informacijos apie šalutinį poveikį pateikiama 4 skyriuje.

3. Kaip Jums bus skiriamas Zynlonta

Zynlonta skiriamas prižiūrint gydytojui, turinčiam tokio gydymo patirties. Jis sulašinamas **lašeline į veną (infuzija) per 30 minučių laikotarpį**.

Šio vaisto dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio. Įprasta pradinė dozė yra 0,15 mg vienam kūno svorio kg.

Toliau lentelėje nurodoma rekomenduojama kiekvieno gydymo ciklo dozė.

Rekomenduojama dozė	Ciklas
0,15 mg vienam kg kas 21 dieną	1-asis ciklas
0,15 mg vienam kg kas 21 dieną	2-asis ciklas
0,075 mg vienam kg kas 21 dieną	3-asis ciklas ir toliau

Jeigu Jums pasireiškė sunkus šalutinis poveikis, gydytojas gali sumažinti dozę.

Deksametazono vartojimas kartu su Zynlonta

Gydymo Zynlonta metu Jums taip pat bus skiriamas kitas vaistas, vadinamas deksametazonu, kuris padės sumažinti gydymo sukeltą šalutinį poveikį.

Jums bus skiriama 4 mg deksametazono per burną arba į veną du kartus per parą, pradėdant dieną prieš gydymo Zynlonta pradžią.

Jeigu Jums nebus skiriama deksametazono dieną prieš pradėdant gydymą, jį reikės skirti likus ne mažiau kaip 2 valandoms prieš skiriant Zynlonta.

Kaip dažnai Jums bus skiriamas Zynlonta?

Zynlonta paprastai skiriamas kas 3 savaites (kiekvieno 21 dienos ciklo 1-ąją dieną).

- Gydytojas Jums skirs vaistų prieš kiekvieną infuziją, kad sumažintų šalutinio poveikio riziką.
- Gydytojas gali sustabdyti gydymą, uždelsti gydymą arba pakeisti Zynlonta dozę, jeigu Jums pasireiškė sunkus šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).
- Gydytojas reguliariai atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų, ar nepasireiškė Zynlonta šalutinis poveikis.
- Gydytojas nuspręs, kiek gydymo ciklą Jums reikės.

Ką daryti Jums suleidus per didelę Zynlonta dozę?

Kadangi infuzija skiriama gydytojo arba kito atitinkamai apmokyto personalo, perdozavimas nėra tikėtinas. Jeigu netyčia Jums suleis per didelę vaisto dozę, gydytojas Jus stebės ir, jei reikia, skirs papildomą gydymą.

Pamiršus suleisti Zynlonta

Jeigu pacientas praleido Zynlonta dozę, kitą dozę reikia vartoti kiek galima greičiau. Jums gali reikėti iš naujo suplanuoti sekančios suplanuotos dozės vartojimą, kad užtikrintumėte, kad dozė būtų skiriama praėjus 21 dienai nuo praleistos dozės. Reikia išlaikyti 21 dienos intervalą tarp dozių.

Nustojus vartoti Zynlonta

Negalima nustoti vartoti vaisto nepasitarus su gydytoju.

Limfomos gydymui Zynlonta paprastai reikalinga ne viena infuzija. Kiek infuzijų Jums reikės, priklausys nuo Jūsų atsako į gydymą. Todėl net jeigu matote, kad Jūsų simptomai pagerėjo, turite toliau vartoti Zynlonta, kol gydytojas nuspręs, kad galite nustoti vartoti vaistą. Nustojus vartoti vaistą per anksti, simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą, nustatytas toliau nurodytas šalutinis poveikis:

Sunkus šalutinis poveikis

Infekcijos

Žmonėms, gydytiems Zynlonta, nustatytos sunkios infekcijos, įskaitant infekcijas, kurios gali sukelti mirtį. Pastebėję bet kuriuos toliau nurodytus požymius ir simptomus, **nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui**:

- karščiavimas;
- drebulys;
- į gripo panašūs simptomai (kosulys, nuovargis arba silpnumas ir kūno maudimas);
- sunkus galvos skausmas;
- įpjovimai arba įdrėskimai, kurie yra paraudę, šilti, patinę arba skausmingi.

Skysčių susilaikymas

Gydymo Zynlonta metu organizme gali sulaikyti per daug skysčių. Šis reiškinys gali būti sunkus. Gali pasireikšti patinimas įvairiose kūno vietose, įskaitant Jūsų plaštakas, pėdas (labai dažnas) ir pilvą (dažnas) arba aplink vidaus organus, pvz., Jūsų širdį (dažnas) ir plaučius (labai dažnas).

Pastebėję bet kuriuos toliau nurodytus požymius ir simptomus, **nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui**:

- krūtinės skausmas (dažnas);
- pasunkėjęs kvėpavimas (labai dažnas);
- patinimas bet kurioje kūno dalyje (labai dažnas).

Mažas trombocitų skaičius kraujyje

Mažas kraujo ląstelių skaičius (labai dažnas) gali būti pavojingas arba sunkus. Gydytojas arba slaugytojas stebės Jūsų kraujo ląstelių skaičių gydymo Zynlonta metu. Pastebėję bet kokių įbrėžimų arba kraujavimų, arba pasireiškus bet kuriam toliau nurodytam požymiui arba simptomui, **nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui**.

Odos reakcijos

Zynlonta gydytiems žmonėms pasireiškė rimtos odos reakcijos (dažnos). Kai kurios iš jų gali būti rimtos. Jeigu pasireiškė naujų arba blogėjančių sunkių odos reakcijų, **apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui:**

- jautrumas saulės šviesai, įskaitant į saulės nudegimą panašias reakcijas, pvz., odos lupimąsi ir dirginimą pabuvus saulės šviesoje;
- niežtintis išbėrimas;
- odos pūslės;
- tamsesni odos lopai;
- dirginimas, patinimas, skausmas ir (arba) odos pažeidimas injekcijos vietoje.

Kitas šalutinis poveikis

Pastebėję bet kurį toliau nurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- nuovargis ir išblyškusi oda;
- nenormalūs kraujo tyrimų rezultatai, rodantys:
 - o mažą neutrofilų (tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių, kovojančių su infekcija) skaičių, kartais su karščiavimu,
 - o mažą trombocitų skaičių kraujyje, dėl kurio gali atsirasti kraujavimas ir kraujosruvos,
 - o kepenų funkcijos sutrikimus;
- apetito praradimas;
- pykinimo pojūtis arba vėmimas;
- viduriavimas;
- pilvo skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- odos paraudimas;
- išbėrimas;
- niežėjimas.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- plaučių infekcija, įskaitant bronchitą arba plaučių uždegimą;
- nosies ir gerklės infekcija;
- išbėrimas, kuriam būdinga lygi, raudona sritis ant odos, padengta mažais, iškilusiais gumbeliais;
- raumenų skausmas;
- sąnarių skausmas;
- nugaros ir sprando skausmas;
- rankų ir kojų skausmas;
- energijos stoka.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- pūliais užpildyti gumbeliai ant odos;
- galūnių diskomfortas;
- raumenų ir kaulų diskomfortas;
- membranos aplink širdį uždegimas.

Dažnis nežinomas: dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- voratinklinės venos (įtrūkusios kraujagyslės arti odos paviršiaus);
- pūslės;
- išbėrimas, kurį sudaro labai mažos arba mažos skysčiu užpildytos pūslės.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zynlonta

Zynlonta gydytojas arba vaistininkas laikys ligoninėje arba klinikoje, kurioje esate gydomas. Gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas atsako už šio vaisto laikymą ir tinkamą nesuvaldyto vaisto tvarkymą. Toliau pateikiama informacija skirta sveikatos priežiūros specialistams.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „Tinka iki“ / „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Paruošto tirpalo ir praskiesto infuzinio tirpalo negalima užšaldyti arba laikyti tiesioginėje saulės šviesoje.

Zynlonta yra citotoksinis vaistas. Reikia laikytis taikomų specialių ruošimo ir atliekų tvarkymo procedūrų.

Gydytojas arba vaistininkas atsako už tinkamą nesuvaldyto Zynlonta atliekų tvarkymą. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zynlonta sudėtis

- **Veiklioji medžiaga** yra lonkastuksimabas tesirinas. Kiekviename flakone yra 10 mg lonkastuksimabo tesirino. Paruošus kiekviename ml yra 5 mg lonkastuksimabo tesirino.
- **Pagalbinės medžiagos** yra L-histidinas, L-histidino monohidrochloridas, polisorbato 20, sacharozė.

Zynlonta išvaizda ir kiekis pakuotėje

Vaistas yra balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai, panašūs į gumulėlį. Jis tiekiamas stikliniame flakone ir skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Prieš infuziją miltelius reikia paruošti ir praskiesti.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Reikia laikytis tinkamo priešvėžinių vaistinių preparatų ruošimo ir atliekų tvarkymo procedūrų.

Miltelių koncentratui ruošimas

- Kiekvieną miltelių koncentratui flakoną paruoškite, naudodami 2,2 ml sterilaus injekcinio vandens, jo srautą nukreipę link vidinės flakono sienelės, kad gautumėte galutinę 5 mg/ml koncentraciją.
- Nesmarkiai pasukite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Nekratykite.
- Patikrinkite, ar paruoštame tirpale nėra dalelių ir ar nepakito jo spalva. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba gelsvas. Jeigu pakito paruošto tirpalo spalva, jis yra drumstas arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.
- Jeigu pasibaigė rekomenduojamas laikymo laikas, nebaigtą naudoti flakoną išmeskite.

Skiedimas intraveninės infuzijos maišelyje

- Steriliu švirkštu įtraukite iš flakono reikiamą paruošto tirpalo tūrį. Nesuvartotą flakone likusį tirpalą išmeskite.
- Įpilkite apskaičiuotą Zynlonta dozės paruošto tirpalo tūrį į 50 ml intraveninės infuzijos maišelį su **5% gliukoze**.
- Atsargiai sumaišykite intraveninės infuzijos maišelį lėtai apversdami maišelį. Nekratykite.
- Zynlonta ir intraveninių infuzijos maišelių su polivinilchlorido (PVC), poliolefino (PO) bei PAB (etileno ir propileno kopolimero) medžiagomis, kurios liečiasi su vaistiniu preparatu, nesuderinamumo nenustatyta.
- Zynlonta reikia skirti naudojant specialią infuzijos liniją, kurioje yra įmontuotasis arba pridėtinis sterilus, nepirogeninis, mažai su baltymais besijungiantis filtras (0,2 arba 0,22 mikrometro porų dydžio) ir kateteris.

Paruoštas tirpalas

Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nėra iš karto vartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atidarius pakuotę atsako vartotojas, reikia laikyti ne ilgiau kaip 4 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C) arba 4 valandas kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C), išskyrus tuos atvejus, kai buvo ruošama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Nustatyta, kad vartojamas paruoštas tirpalas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus, laikant ne ilgiau kaip 4 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C) arba 4 valandas kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C).

Praskiestas tirpalas

Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais, paruoštą infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nėra iš karto vartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atidarius pakuotę atsako vartotojas, reikia laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C) arba 8 valandas kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C), išskyrus tuos atvejus, kai buvo skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Nustatyta, kad paruoštas infuzinis tirpalas

išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus ne ilgiau kaip 24 valandas, laikant kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C).