

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zynlonta 10 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 10 mg lonkastuksimaba tesirīna (*loncastuximab tesirine*).

Pēc izšķīdināšanas katrs mililitrs satur 5 mg lonkastuksimaba tesirīna.

Lonkastuksimaba tesirīns ir pret CD19 vērsta antivielas un alkilējošā līdzekļa konjugāts, ko veido humanizēta IgG1 kapa monoklonālā antiViela, kas iegūta Ķīnas kāmjā olnīcu šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju, un kas ar proteāzi šķeļamu valīna-alanīna saiti konjugēta ar SG3199, pirolobenzodiazepīna (PBD) dimēra citotoksisko alkilējošo līdzekli. Saitei pievienotais SG3199 tiek apzīmēts kā SG3249, ko sauc arī par tesirīnu.

Pilnu palīgvietu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātā).

Balta līdz gandrīz balta liofilizēta pulvera masa.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zynlonta monoterapijā ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem ar recidivējošu vai refraktāru difūzu lielo B šūnu limfomu (DLBŠL) un augstas pakāpes B šūnu limfomu (APBŠL) pēc divām vai vairāk sistēmiskas terapijas kārtām.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Zynlonta drīkst ievadīt vienīgi tāda veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, kuram ir pieredze vēža pacientu diagnosticēšanā un ārstēšanā.

#### Devas

Zynlonta ieteicamā deva ir 0,15 mg/kg ik pēc 21 dienas 2 ciklus un pēc tam 0,075 mg/kg ik pēc 21 dienas turpmākajos ciklos līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

#### *Premedikācija ar deksametazonu*

Ja nav kontrindikāciju, iekšķīgi vai intravenozi ir jāievada 4 mg deksametazona divas reizes dienā 3 dienas ilgi, sākot ar vienu dienu pirms Zynlonta lietošanas, lai samazinātu ar pirolobenzodiazepīnu (PBD) saistīto toksicitāti. Ja deksametazona lietošanu nesāk vienu dienu pirms Zynlonta ievadīšanas,

iekšķīga vai intravenoza deksametazona lietošana ir jāuzsāk vismaz 2 stundas pirms Zynlonta ievadīšanas.

#### *Atlikta vai izlaista deva*

Ja plānotā Zynlonta deva ir izlaista, tā ir jālieto, tiklīdz iespējams, un devu grafiks ir jāpielāgo, lai saglabātu 21 dienas intervālu starp devām.

#### *Devas pielāgošana*

Par devas pielāgošanu hematoloģisku un nehematoloģisku nevēlamu blakusparādību dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu) skatīt 1. tabulu tālāk.

**1. tabula. Zynlonta devas pielāgošana hematoloģisku un nehematoloģisku nevēlamu blakusparādību gadījumā**

| <b>Nevēlamās blakusparādības</b>                          | <b>Smagums</b>                                                      | <b>Devas pielāgošana</b>                                                                                |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hematoloģiskas nevēlamās blakusparādības</b>           |                                                                     |                                                                                                         |
| Neitropēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu)                    | Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits mazāks par $1 \times 10^9/l$ | Pārtraukt Zynlonta lietošanu, līdz neitrofilo leikocītu skaits atjaunojas vismaz līdz $1 \times 10^9/l$ |
| Trombocitopēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu)                | Trombocītu skaits mazāks par 50 000/ $\mu l$                        | Pārtraukt Zynlonta lietošanu, līdz trombocītu skaits atjaunojas vismaz līdz 50 000/ $\mu l$             |
| <b>Nehematoloģiskas nevēlamās blakusparādības</b>         |                                                                     |                                                                                                         |
| Tūska vai izsvīdums (skatīt 4.8. apakšpunktu)             | 2. pakāpes vai augstāks                                             | Pārtraukt Zynlonta lietošanu, līdz toksicitāte ir samazinājusies vismaz līdz 1. pakāpei                 |
| Citas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu) | 3. pakāpes vai augstāks                                             | Pārtraukt Zynlonta lietošanu, līdz toksicitāte ir samazinājusies vismaz līdz 1. pakāpei                 |

Ja Zynlonta toksicitātes dēļ devas lietošana ir atlikta ilgāk nekā 3 nedēļas, turpmākās devas ir jāsamazina par 50%. Ja toksicitātes dēļ pēc otrās devas 0,15 mg/kg (2. cikls) ir nepieciešama devas samazināšana, pacientam 3. ciklā ir jāsaņem deva 0,075 mg/kg.

Ja nevēlamās blakusparādības dēļ deva ir samazināta divas reizes un toksicitāte atkārtojas, ir jāapsver pilnīga Zynlonta lietošanas pārtraukšana.

#### *Gados vecāki cilvēki*

Zynlonta devas pielāgošana pacientiem vecumā  $\geq 65$  gadi nav nepieciešama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Zynlonta devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Zynlonta nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no 15 līdz 29 ml/min). Smagu nieru darbības traucējumu un nieru slimības beigu stadijā (ar hemodialīzi vai bez tās) ietekme uz lonkastuksimaba tesirīna farmakokinētiku nav zināma. Šiem pacientiem, lietojot lonkastuksimaba tesirīnu, var būt vajadzīga papildu uzraudzība.

Dzīvnieku modeļa (žurkas) pētījumos ar SG3199 ievāktie dati liecina par minimālu izvadīšanu caur nierēm. Klīniskie dati nav pieejami.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns  $\leq$  normas augšējā robeža [NAR] un aspartātaaminotransferāze [ASAT]  $>$  NAR vai kopējais bilirubīns  $> 1-1,5 \times$  NAR un jebkāds ASAT) devas pielāgošana nav ieteicama.

Zynlonta nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns  $> 1,5 \times \text{NAR}$  un jebkāds ASAT).

Ir ieteicams uzraudzīt pacientus ar aknu darbības traucējumiem attiecībā uz nevēlamo blakusparādību rašanos.

#### *Pediatriskā populācija*

Lonkastuksimaba tesirīna drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Zynlonta ir paredzēts intravenozai lietošanai.

Infūziju ievada 30 minūšu laikā caur intravenozo līniju.

Zynlonta ekstravazācija ir saistīta ar kairinājumu, pietūkumu, sāpēm un/vai audu bojājumu, kas var būt smags (skatīt 4.8. apakšpunktu). Zāļu ievadīšanas laikā infūzijas vieta ir jāuzrauga attiecībā uz iespējamo zemādas infiltrāciju.

Zynlonta ir jāsagatavo un jāatšķaida, izmantojot aseptisku tehniku, veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Tas ir jāievada, izmantojot šim nolūkam paredzētu infūzijas līniju, kas aprīkota ar sterilu, nepirogēnu, zemas proteīnu piesaistes filtru, kas iestrādāts līnijā vai pievienots papildus (ar poru izmēru 0,2 vai 0,22 mikrometri) un katetru.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

#### *Piesardzības pasākumi, kas jāievēro pirms zāļu sagatavošanas vai lietošanas*

Šīs zāles satur citotoksisku sastāvdaļu, kas ir ar kovalento saiti pievienota monoklonālajai antivielai (skatīt īpašas sagatavošanas un iznīcināšanas prasības 6.6. apakšpunktā).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Izsvīdums un tūska

Pacientiem, kas ārstēti ar Zynlonta, ir ziņots par nopietnu izsvīdumu un tūsku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ir jāuzrauga attiecībā uz tūskas vai izsvīdumu rašanos vai pasliktināšanos. 2. pakāpes vai smagākas tūskas vai izsvīduma gadījumā Zynlonta lietošana ir jāaptur, līdz toksicitāte ir pārgājusi. Pacientiem, kam attīstās pleiras izsvīduma vai perikarda izsvīduma simptomi, piemēram, dispnojas rašanās vai pasliktināšanās, sāpes krūškurvī un/vai ascīts, kā vēdera pietūkums un uzpūšanās, ir jāapsver attēldiagnostikas izmeklējumi. Ir jāuzsāk piemērota medicīniskā aprūpe tūskas vai izsvīdumu ārstēšanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Mielosupresija

Ārstēšana ar Zynlonta var izraisīt nopietnu vai smagu mielosupresiju, ieskaitot neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms katras Zynlonta devas ir jānosaka pilna asins aina. Citopēniju izmeklēšanai var būt nepieciešama biežāka laboratoriska uzraudzība un/vai Zynlonta lietošanas apturēšana, devas samazināšana vai pārtraukšana. Pēc vajadzības jāapsver profilaktiska granulocītu koloniju stimulējošā faktora lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Infekcijas

Pacientiem, kas ārstēti ar Zynlonta, ir ziņots par letālām un nopietnām infekcijām, tostarp oportūnistiskām infekcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ir jāuzrauga attiecībā uz jebkuru infekcijām atbilstošu pazīmju un simptomu parādīšanos vai pasliktināšanos. 3. vai 4. pakāpes infekcijas gadījumā Zynlonta lietošana ir jāpārtrauc, līdz infekcija ir novērsta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Fotosensitivitāte un ādas reakcijas

Pacientiem, kas ārstēti ar Zynlonta, ir ziņots par nopietnām ādas reakcijām. Zynlonta klīniskajos pētījumos ādas blakusparādību ārstēšanai tika lietoti iekšķīgi un vietēji lietojami kortikosteroīdi un pretniezes zāles (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ir jāuzrauga attiecībā uz ādas reakciju, tostarp fotosensitīvu reakciju, rašanos vai pasliktināšanos. Smagu (3. pakāpes) ādas reakciju gadījumā Zynlonta lietošana ir jāaptur, līdz tās ir pārgājušas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ir jāiesaka samazināt atrašanos tiešos dabiskos vai mākslīgos saules staros vai pilnībā izvairīties no tiem, tostarp no iedarbības caur stikla logiem. Pacientam ir jāsniedz norādījumi pasargāt ādu no saules staru iedarbības, valkājot nosedzošu apģērbu un/vai lietojot sauļošanās aizsarglīdzekļus. Ja parādās ādas reakcija vai izsitumi, ir jāapsver dermatologa konsultācija (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## Embriofetālā toksicitāte

Lietojot Zynlonta grūtniecei, var tikt nodarīts embriofetāls kaitējums, jo tas satur genotoksisku savienojumu (SG3199), kas ietekmē aktīvi dalošās šūnas.

Grūtnieces ir jākonsultē par iespējamo risku auglim.

Sievietēm reproduktīvajā vecumā ir jāiesaka lietot efektīvu kontracepciju Zynlonta terapijas laikā un 10 mēnešus pēc pēdējās devas. Vīriešiem ar partneri reproduktīvajā vecumā ir jāiesaka lietot efektīvu kontracepciju Zynlonta terapijas laikā un 7 mēnešus pēc pēdējās devas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

## Fertilitāte

Neklīniskos pētījumos lonkastuksimaba tesirīns bija saistīts ar sēklinieku toksicitāti, kas var pasliktināt vīriešu reproduktīvo funkciju un fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Lonkastuksimaba tesirīna, brīvā tesirīna, SG3199 un saistīto metabolītu mijiedarbības pētījumi cilvēkiem nav veikti.

Nav sagaidāma klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

###### *Sievietes*

Sievietēm reproduktīvajā vecumā ir jāiesaka lietot efektīvu kontracepciju lonkastuksimaba tesirīna terapijas laikā un vismaz 10 mēnešus pēc pēdējās devas.

###### *Vīrieši*

Genotoksicitātes potenciāla dēļ vīriešiem ar partnerēm reproduktīvajā vecumā ir jāiesaka lietot efektīvu kontracepciju lonkastuksimaba tesirīna terapijas laikā un vismaz 7 mēnešus pēc pēdējās devas.

##### Grūtniecība

Nav datu par lonkastuksimaba tesirīna lietošanu grūtniecēm. Ar lonkastuksimaba tesirīnu nav veikti dzīvnieku reprodukcijas pētījumi. Zynlonta var izraisīt embriofetālo toksicitāti grūtniecēm, jo tas satur genotoksisku savienojumu (SG3199) un ietekmē šūnas, kas aktīvi dalās. Zynlonta nav ieteicams grūtniecības laikā, ja vien iespējamais ieguvums sievietei neatsver iespējamo risku auglim. Zynlonta nav ieteicams sievietēm reproduktīvajā vecumā, kas nelieto kontracepciju.

Pirms Zynlonta lietošanas uzsākšanas ir ieteikts veikt grūtniecības testu.

##### Barošana ar krūti

Nav datu par lonkastuksimaba tesirīna vai SG3199 izdalīšanos ar cilvēka pienu, ietekmi uz bērnu, kas tiek barots ar krūti, vai piena veidošanos. Nevar izslēgt risku bērniem, kas tiek baroti ar krūti. Barošana ar krūti ir jāpārtrauc Zynlonta terapijas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās devas.

##### Fertilitāte

Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, lonkastuksimaba tesirīns var pasliktināt vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpēc vīriešiem, kas tiek ārstēti ar šīm zālēm, pirms terapijas ir jāiesaka apsvērt spermas paraugu paņemšanu un uzglabāšanu.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Zynlonta neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem, kas lieto lonkastuksimaba tesirīnu, ir ziņots par nogurumu, un tas ir jāņem vērā, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, lietojot lonkastuksimaba tesirīnu, bija paaugstināts  $\gamma$ -glutamyltransferāzes līmenis (35,8%), neitropēnija (34,9%), nogurums (30,2%), anēmija (28,8%), trombocitopēnija (28,4%), slikta dūša (26,5%), perifēriskā tūska (23,3%) un izsitumi (20,0%). Visbiežāk ziņotās smagas ( $\geq 3$ . pakāpes) nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija (24,2%), palielināts  $\gamma$ -glutamyltransferāzes līmenis (17,2%), trombocitopēnija (15,8%), anēmija (11,6%) un infekcijas (9,8%).

Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija febrila neitropēnija (3,3%), vēdera sāpes, dispnoja un pleiras izsvīdums (katrs 1,9%). Plaušu infekcija tika novērota kā nevēlamā blakusparādība, kas saistīta ar letālu iznākumu (0,5%).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana, bija paaugstināts  $\gamma$ -glutamilttransferāzes līmenis (8,8%), perifēriskā tūska (2,8%), trombocitopēnija (1,9%), pleiras vai perikarda izsvīdums (katrs 1,4%).

Devas pielāgošanas vai pārtraukšanas gadījumu biežums nevēlamo blakusparādību dēļ bija 47,4%. Visbiežākās blakusparādības, kuru dēļ deva bija jāsamazina, bija paaugstināts  $\gamma$ -glutamilttransferāzes līmenis (3,3%), visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ deva bija uz laiku jāaptur, bija palielināts  $\gamma$ -glutamilttransferāzes līmenis (17,7%), neitropēnija (11,2%) un trombocitopēnija (7,9%).

#### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību biežums pamatojas uz datiem par 215 pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru DLBŠL, kuri saņēma Zynlonta monoterapijā intravenozas infūzijas veidā ieteiktajā sākuma devā (0,15 mg/kg) divos monoterapijas pētījumos, kuros 145 pacienti piedalījās 2. fāzes pivotālajā pētījumā ADCT-402-201 (LOTIS-2) un 70 pacienti piedalījās 1. fāzes pētījumā (ADCT-402-101). Šie pacienti bija pakļauti Zynlonta iedarbībai mediāni 45 dienas (diapazons: 1–569 dienas).

Ja vien nav norādīts citādi, nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts, pamatojoties uz visu cēloņu nevēlamo notikumu biežumu klīniskajos pētījumos, kur daļu nevēlamo reakciju notikumu var būt izraisījuši citi cēloņi, nevis zāles, piemēram, slimība, citas zāles vai nesaistīti cēloņi.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmas klasi (OSK) un klasificētas pēc biežuma kā ļoti biežas ( $\geq 1/10$ ), biežas ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retākas ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), retas ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1000$ ) un ļoti retas ( $< 1/10\,000$ ), nav zināmas (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas to nopietnības samazinājuma secībā.

#### **2. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar Zynlonta lietošanu pieaugušajiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru DLBŠL**

| <b>MedDRA OSK</b>                                               | <b>Ļoti bieži</b>                           | <b>Bieži</b>                                                                                               | <b>Retāk</b>       |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Infekcijas un infestācijas                                      |                                             | Pneimonija <sup>a</sup> (tostarp plaušu infekcija)<br>Augšējo elpceļu infekcija<br>Dziļo elpceļu infekcija |                    |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi                        | Anēmija<br>Neitropēnija<br>Trombocitopēnija | Febrila neitropēnija                                                                                       |                    |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi                                | Samazināta ēstgriba                         | Šķidruma aizture                                                                                           | Šķidruma pārslodze |
| Nervu sistēmas traucējumi                                       |                                             | Letarģija                                                                                                  |                    |
| Sirds funkcijas traucējumi                                      |                                             | Perikarda izsvīdums                                                                                        | Perikardīts        |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | Pleiras izsvīdums<br>Dispnoja <sup>b</sup>  |                                                                                                            |                    |

| <b>MedDRA<br/>OSK</b>                                                                                                                                                                                            | <b>Ļoti bieži</b>                                                                                                                                                                                       | <b>Bieži</b>                                                                                                                            | <b>Retāk</b>                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi                                                                                                                                                                                    | Vēdera sāpes <sup>c</sup><br>Caureja<br>Slikta dūša,<br>Vemšana<br>Aizcietējums                                                                                                                         | Ascīts                                                                                                                                  |                                                          |
| Ādas un zemādas audu bojājumi                                                                                                                                                                                    | Izsitumi<br>Nieze<br>Eritēma                                                                                                                                                                            | Fotosensitīva reakcija<br>Makulopapulāri izsitumi<br>Ādas hiperpigmentācija<br>Niezoši izsitumi<br>Sejas pietūkums<br>Bullozs dermatīts | Pustulozi izsitumi                                       |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                         | Sāpes kaklā<br>Sāpes ekstremitātē<br>Muguras sāpes<br>Muskuloskeletālas sāpes<br>Mialģija<br>Muskuloskeletālas krūškurvja sāpes         | Muskuloskeletāls diskomforts<br>Diskomforts ekstremitātē |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā                                                                                                                                                              | Perifēriska tūska<br>Nogurums                                                                                                                                                                           | Sejas tūska<br>Astēnija<br>Perifēriskais pietūkums<br>Pietūkums<br>Nekardiālas sāpes krūškurvī                                          | Ģeneralizēta tūska<br>Tūska                              |
| Izmeklējumi                                                                                                                                                                                                      | Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis<br>Paaugstināts aspartāt-aminotransferāzes līmenis<br>Paaugstināts alanīn-aminotransferāzes līmenis<br>Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs |                                                                                                                                         |                                                          |
| a Saistītās 5. pakāpes nevēlamās blakusparādības<br>b Dispnoja ietver dispnoju un slodzes aizdusu<br>c Vēdera sāpes ietver vēdera sāpes, diskomfortu vēderā, sāpes vēdera apakšējā daļā un sāpes vēdera augšdaļā |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                         |                                                          |

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Izsvīdums un tūska*

Pacienti, kas tika ārstēti ar Zynlonta, radās nopietns izsvīdums un tūska.  $\geq 3$ . pakāpes tūska un izsvīdums radās 5,6% pacientu. 3. vai 4. pakāpes perikarda izsvīdums radās 1,4% pacientu. 3. pakāpes pleiras izsvīdums radās 2,8% pacientu, 3. pakāpes perifēriskā tūska un ascīts – 1,4% pacientu katrai blakusparādībai, un 3. pakāpes perifēriskais pietūkums – 0,5% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Izsvīdums un tūska bija iemesls ārstēšanas izbeigšanai 5,1% pacientu. Izsvīduma vai tūskas dēļ letāli notikumi neradās. Laika mediāna līdz  $\geq 3$ . pakāpes izsvīdumam un tūskai bija attiecīgi 115 dienas un 101 diena (skatīt 4.4. apakšpunktu).



### *Mielosupresija*

Ārstēšana ar Zynlonta var izraisīt smagu mielosupresiju. 3. vai 4. pakāpes neitropēnija radās 24,2% pacientu, 3. vai 4. pakāpes trombocitopēnija – 15,8% pacientu un 3. vai 4. pakāpes anēmija – 11,6% pacientu. Febrila neitropēnija radās 3,3% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombocitopēnijas un neitropēnijas ārstēšanu izbeidza attiecīgi 1,9% un 0,5% pacientu. Neviena pacients nepārtrauca ārstēšanu anēmijas dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu). Laika mediāna līdz 3. vai 4. pakāpes neitropēnijas, trombocitopēnijas un anēmijas sākumam bija attiecīgi 36,0 dienas, 28,5 dienas un 22,0 dienas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Infekcijas*

Pacientiem, kas saņēma ārstēšanu ar Zynlonta, radās letālas un nopietnas infekcijas, ieskaitot oportūnistiskas infekcijas. 3. un augstākas pakāpes infekcijas radās 9,8% pacientu ar saistītu letālu infekciju 0,5% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Infekciju dēļ terapiju pārtrauca 0,9% pacientu.

### *Ādas reakcijas*

Pacientiem, kas saņēma ārstēšanu ar Zynlonta, radās smagas ādas reakcijas. 3. pakāpes ādas reakcijas radās 3,7% pacientu, un tās ietvēra fotosensitīvu reakciju (1,4%), izsitumus (0,9%), pustulozus izsitumus (0,5%), makulopapulārus izsitumus (0,5%) un eritēmu (0,5%) (skatīt 4.4. apakšpunktu). 4. pakāpes un 5. pakāpes ādas reakcijas netika novērotas. Trīs (3) pacienti (1,4%) izbeidza Zynlonta lietošanu 1.–2. pakāpes ādas reakciju dēļ, un neviena pacients neizbeidza Zynlonta lietošanu smagas ādas reakcijas dēļ. Laika mediāna līdz 3. pakāpes fotosensitīvai reakcijai bija 32,0 dienas un līdz 3. pakāpes ādas reakcijai, kas nav fotosensitīva reakcija, bija 56,0 dienas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kas saņēma ārstēšanu ar Zynlonta, ziņoja par nopietnām ādas reakcijām. Zynlonta klīniskajos pētījumos ādas blakusparādību ārstēšanai tika lietoti iekšķīgi un vietēji lietojami kortikosteroīdi un pretniezes zāles (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Aknu funkcionālie izmeklējumi*

≥ 3. pakāpes novirzes aknu funkcionālajos izmeklējumos radās 19,5% pacientu, un 3. vai 4. pakāpes paaugstināts γ-glutamilttransferāzes (GGT) līmenis – 17,2% pacientu. GGT pieauguma dēļ bija nepieciešama deva atlikšana, devas samazināšana un ārstēšanas atcelšana attiecīgi 17,7%, 3,3% un 8,8% pacientu. 3. pakāpes paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis radās 2,8% pacientu, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis – 1,4% pacientu un paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis – 0,9% pacientu. Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs tika novērots 2,8% pacientu, un 3. pakāpes novirze radās 1,4% pacientu.

### *Pēcregistrācijas pieredze*

Zynlonta pēcregistrācijas ziņojumos tika konstatētas tālāk norādītās nevēlamās blakusparādības. Tā kā par šīm blakusparādībām ziņo brīvprātīgi populācijā ar neskaidru cilvēku skaitu, ne vienmēr ir iespējams ticami novērtēt to biežumu vai pierādīt cēlonisko saistību ar zāļu iedarbību.

**Ādas un zemādas audu bojājumi:** teleangiektāzija, čulgas, vezikulāri izsitumi (biežums nav zināms).

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Jebkuras novērotās toksicitātes gadījumā ir jāuzsāk simptomātiska ārstēšana un standarta atbalstošās aprūpes pasākumi.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi un imūnmodulatori, pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, citas monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATĶ kods: L01FX22

#### Darbības mehānisms

Lonkastuksimaba tesirīns ir antivielas-zāļu konjugāts (AZK), kas ir vērsts pret CD19. Monoklonālās IgG1 kapa antivielas komponents piesaistās cilvēka CD19, transmembrānas proteīnam, kas ekspresēts uz B līnijas izcelsmes šūnu virsmas. Mazās molekulas komponents ir SG3199, PBD dimērs un alkilējošais līdzeklis.

Pēc piesaistes CD19 lonkastuksimaba tesirīns tiek internalizēts šūnā, un pēc tam proteolītiskās šķelšanas ceļā atbrīvojas SG3199. Brīvais SG3199 piesaistās DNS mazajai ielocei un veido ļoti citotoksiskas krusteniskās saites starp DNS pavedieniem, sekojoši ierosinot šūnas nāvi.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Augstāka lonkastuksimaba tesirīna iedarbība 1. ciklā bija saistīta ar augstāku efektivitāti devas diapazonā 0,015–0,2 mg/kg (0,1 līdz 1,33 × maksimālā ieteiktā deva). Augstāka lonkastuksimaba tesirīna iedarbība 1. ciklā bija saistīta ar biežākām dažām ≥ 2. pakāpes nevēlamām blakusparādībām, tostarp ādas un nagu reakcijām, novirzēm aknu funkciju izmeklējumos un paaugstinātu  $\gamma$ -glutamīltransferāzes līmeni.

#### Sirds elektrofizioloģija

Maksimālajā ieteiktajā terapeitiskajā devā 0,15 mg/kg 1. cikla un 2. cikla laikā lonkastuksimaba tesirīns neizraisīja lielu vidējo QTc intervāla pagarinājumu (tas ir, > 20 ms).

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Zynlonta efektivitāti izvērtēja pētījumā ADCT-402-201 (LOTIS-2), atklātā, vienas grupas pētījumā ar 145 pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru difūzu lielo B šūnu limfomu (DLBŠL) pēc vismaz 2 iepriekšējām sistēmiskām terapijas shēmām. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar masīvu slimību (kas definēta kā jebkurš audzējs ≥ 10 cm tā garākajā dimensijā) zemāka atbildes reakcijas rādītāja dēļ un aktīvu centrālās nervu sistēmas limfomu. Pacienti lietoja Zynlonta 0,15 mg/kg reizi 3 nedēļās 2 ciklus, pēc tam 0,075 mg/kg reizi 3 nedēļās turpmākajos ciklos. Pacienti saņēma ārstēšanu 1 gadu vai ilgāk, ja guva klīnisku ieguvumu vai līdz slimības progresēšanai, vai nepieņemamai toksicitātei.

No 145 pacientiem, kuri saņēma Zynlonta, ciklu skaita mediāna bija 3 (diapazons: 1–26), un 60% saņēma trīs vai vairāk ciklus, un 34% saņēma piecus vai vairāk ciklus. Divpadsmit (12) pacienti tūlīt pēc ārstēšanas ar Zynlonta saņēma cilmes šūnu transplantāciju.

145 pētījumā iekļautajiem pacientiem vecuma mediāna bija 66 gadi (diapazons: 23–94), un 14% bija vecumā no 75 gadiem, 59% bija vīrieši un 94% Austrumu sadarbības onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) veiktspējas statuss bija 0 vai 1. Rase bija ziņota 97% pacientu, no kuriem 90% bija baltās rases, 3% bija melnās rases un 2% bija aziāti. Diagnoze DLBŠL bez citas norādes (BCN) bija 88% pacientu (tostarp 20% ar DLBŠL, kas cēlusies no zemas pakāpes limfomas) un augstas pakāpes B šūnu limfoma - 7% pacientu. Iepriekšēju terapiju skaita mediāna bija 3 (diapazons: 2–7). 43% šo pacientu bija saņēmuši 2 iepriekšējas terapijas, savukārt 24% pacientu – 3 iepriekšējas terapijas un 32% pacientu – vairāk nekā 3 iepriekšējas terapijas. 63% pacientu bija refraktāra slimība, 17% pacientu bija iepriekš saņēmuši cilmes šūnu transplantāciju, un 9% pacientu – iepriekšēju himēriska antigēna receptora (CAR) T šūnu terapiju.

Efektivitāte tika izvērtēta, pamatojoties uz kopējās atbildes reakcijas rādītāju (*overall response rate*, ORR), ko izvērtēja neatkarīga izvērtēšanas komiteja (*Independent Review Committee*, IRC), izmantojot 2014. gada Lugano kritērijus (3. tabula). Novērošanas laika mediāna bija 7,8 mēneši (diapazons: 0,3–31).

### 3. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru DLBŠL

| Efektivitātes parametrs                                                                                                                     | Zynlonta<br>N = 145 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Kopējās atbildes reakcijas rādītājs saskaņā ar IRC <sup>a</sup> , (95% TI)                                                                  | 48,3% (39,9; 56,7)  |
| Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)                                                                                               | 24,8% (18,0; 32,7)  |
| Laika mediāna līdz atbildes reakcijai (diapazons), mēneši                                                                                   | 1,3 (1,1; 8,1)      |
| Kopējās atbildes reakcijas ilgums                                                                                                           | N = 70              |
| Mediāna (95% TI), mēneši                                                                                                                    | 13,4 (6,9; NN)      |
| TI = ticamības intervāls, NN = nav nosakāms<br><sup>a</sup> IRC = neatkarīga izvērtēšana komiteja, kas izmanto 2014. gada Lugano kritērijus |                     |

#### Imūngenitāte

Tāpat kā ar visiem terapeitiskajiem proteīniem pastāv imūnās atbildes reakcijas iespējamība pacientiem, kuri ārstēti ar lonkastuksimaba tesirīnu. Pētījumā ADCT-402-201 (LOTIS-2) 0 no 134 pacientiem pēc ārstēšanas bija pozitīvs antivielu tests pret lonkastuksimaba tesirīnu.

#### Gados vecāku cilvēku populācija

No 145 pacientiem ar lielo B šūnu limfomu, kuri saņēma Zynlonta pētījumā ADCT-402-201 (LOTIS-2), 55% bija vecumā no 65 gadiem. Netika novērotas atšķirības zāļu drošumā vai efektivitātē starp šiem un jaunākiem pacientiem.

#### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījuma rezultātus ar Zynlonta vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās B šūnu nehodžkina limfomas (B-NHL) ārstēšanai (informāciju par lietošanai bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

#### Reģistrācija “ar nosacījumiem”

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

### 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lonkastuksimaba tesirīna iedarbība apstiprinātajā ieteiktajā devā 2. ciklā un līdzsvara koncentrācija ir parādīta 4. tabulā. Lonkastuksimaba tesirīna līdzsvara koncentrācijas  $C_{max}$  bija par 39,0% zemāks nekā  $C_{max}$  pēc otrās devas. Laiks līdz līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai bija aptuveni 15 nedēļas.

#### 4. tabula. Lonkastuksimaba tesirīna iedarbības rādītāji

| Laiks                   | C <sub>max</sub> (ng/ml) | AUC <sub>tau</sub> (ng • diena/ml) |
|-------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| 2. cikls                | 2795 (36,4%)             | 22 082 (46,0%)                     |
| Līdzsvara koncentrācija | 1705 (31,6%)             | 16 265 (34,9%)                     |

C<sub>max</sub> = maksimālā prognozētā koncentrācija serumā; AUC<sub>tau</sub> = laukums zem līknes devas intervālā. Dati ir doti kā ģeometriskās vidējās vērtības un variācijas koeficients (%CV).

#### Uzsūkšanās

Zynlonta ievada intravenozas infūzijas veidā. Nav veikti pētījumi ar citiem ievadišanas veidiem.

#### Izkliede

Lonkastuksimaba tesirīna izkļiedes tilpuma ģeometriskā vidējā vērtība (CV%) bija 7,14 (22,9%) litri.

#### *Pētījumi in vitro*

SG3199 ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts, taču tas nav krūts vēža rezistences proteīna (BCRP), organisko anjonu transportpolipeptīda (OATP)1B1, OATP1B3 vai organisko katjonu transportvielas (OCT)1 substrāts.

SG3199 neinhibē P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, organisko anjonu transportvielu (OAT)1, OAT3, OCT2, OCT1, daudzu antibakteriālo līdzekļu ekstrūzijas proteīnu (MATE)1, MATE2-K vai žultskābju sāļu eksporta sūkni (BSEP) klīniski nozīmīgā nekonjugētā SG3199 koncentrācijā.

#### Metabolisms/biotransformācija

Ir sagaidāms, ka lonkastuksimaba tesirīna monoklonālās antivielas daļa metabolizēsies mazos peptīdos katabolisma ceļā. Mazo molekulu citoksīnu SG3199 *in vitro* metabolizē CYP3A4/5.

#### *Pētījumi in vitro*

*Citohroma P450 (CYP) enzīmi:* SG3199 neinhibē CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A4/5 klīniski nozīmīgā nekonjugēta SG3199 koncentrācijā.

#### Eliminācija

Lonkastuksimaba tesirīna klīrensa ģeometriskā vidējā vērtība (CV%) ar laiku samazinājās no 0,34 l/dienā (53,2%) pēc vienreizējas devas līdz 0,26 l/dienā (37,2%) līdzsvara koncentrācijā. Lonkastuksimaba tesirīna vidējais (standartnovirzes) eliminācijas pusperiods bija 15,8 (6,26) dienas 1. ciklā un 20,5 (5,72) dienas līdzsvara koncentrācijā.

#### Izvadīšana

SG3199 galvenais izvadīšanas ceļš cilvēkiem nav pētīts. Dzīvnieku modeļa (žurkas) pētījumā ievāktie dati liecina par minimālu izvadīšanu caur nierēm. Klīniskie dati nav pieejami.

#### Īpašas pacientu grupas

Netika novērotas nozīmīgas atšķirības lonkastuksimaba tesirīna farmakokinētikā atkarībā no vecuma (20–94 gadi), dzimuma, rases (baltā rase, salīdzinot ar melno rasi), ķermeņa masas (42,1–160,5 kg), ECOG stāvokļa (0–2) vai viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no 30 līdz < 90 ml/min, izmantojot Kokrofta-Golta formulu).

#### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Lonkastuksimaba tesirīna klīrenss pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no 30 līdz < 90 ml/min, izmantojot Kokrofta-Golta formulu) nebija nozīmīgi atšķirīgs no pacientiem ar normālu nieru funkciju.

Dzīvnieku modeļa (žurkas) pētījumos ar SG3199 ievāktie dati liecina par minimālu izvadīšanu caur nierēm. Klīniskie dati nav pieejami.

#### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Viegli aknu darbības traucējumi (kopējais bilirubīns  $\leq$  NAR un ASAT  $>$  NAR vai kopējais bilirubīns  $> 1$  līdz  $1,5 \times$  NAR un jebkurš ASAT līmenis) var palielināt nekonjugētā SG3199 iedarbību, tomēr netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz lonkastuksimaba tesirīna farmakokinētiku.

Zynlonta nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns  $> 1,5 \times$  NAR un jebkurš ASAT līmenis).

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar lonkastuksimaba tesirīnu vai SG3199 nav veikti.

#### Genotoksicitāte

SG3199 bija genotoksisks *in vitro* mikrokodolu testā un hromosomu aberāciju analīzē, kurā izmantoja cilvēka limfocītus, klastogēna mehānisma dēļ. Šie rezultāti ir atbilstoši SG3199 farmakoloģiskai iedarbībai, kas izpaužas kā kovalentu DNS krustenisko saišu veidojošais līdzeklis. Baktēriju reversās mutācijas analīzes (Eimsa tests) rezultāti bija nepārliciecināši citotoksicitātes dēļ.

#### Reproduktīvā toksicitāte

Ar lonkastuksimaba tesirīnu nav veikti atsevišķi reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem.

Tomēr Zynlonta citotoksiskais komponents SG3199 veido DNS krusteniskās saites, ir genotoksisks un toksisks ātri dalošām šūnām, kas liecina, ka tam ir potenciāls izraisīt embriofetālu toksicitāti.

#### Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar lonkastuksimaba tesirīnu nav veikti.

Rezultāti no atkārtotu devu toksicitātes pētījumiem ar lonkastuksimaba tesirīna intravenozu ievadīšanu garastes makaku sugas pērtiķiem liecina, kas pastāv vīriešu reproduktīvās funkcijas un fertilitātes pasliktināšanās iespējamība. Lonkastuksimaba tesirīna ievadīšana makaku sugas pērtiķiem reizi 3 nedēļās devā 0,6 mg/kg pavisam 2 devas vai reizi 3 nedēļās devā 0,3 mg/kg 13 nedēļas ilgi pavisam 5 devas liecināja par nevēlamām blakusparādībām, kas ietvēra samazinātu sēklinieku un sēklinieku piedēkļu svaru un/vai izmēru, sēklu kanāliņu atrofiju, germinatīvo šūnu deģenerāciju un/vai samazinātu sēklinieku piedēkļa spermas saturu. Deva 0,3 mg/kg dzīvniekiem radīja iedarbību (AUC), kas bija aptuveni 3 reizes lielāka par iedarbību maksimālajā ieteiktajā devā cilvēkiem [*maximum recommended human dose*, MRHD] 0,15 mg/kg. 4 vai 13 nedēļu ilgajam devu saņemšanas periodam sekojošā 12 nedēļu ilgā atkopšanās perioda beigās atrades nebija atgriezeniskas.

#### Toksicitāte

Atkārtoto devu toksicitātes pētījumos ar garastes makaku sugas pērtiķiem lonkastuksimaba tesirīna intravenoza ievadīšana bija saistīta ar nieru toksicitāti, tostarp palielinātu nieru masu un nefropātiju ar dažādi atgriezenisku iekaisumu un fibrozi.

Garastu makaku sugas pērtiķiem tika novēroti melni plankumi uz ādas, kas iespējami bija saistīti ar fototoksicitāti, un tie nebija izzuduši pēc 12 nedēļu ilga no zālēm brīva perioda.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

L-histidīns  
L-histidīna monohidrohlorīds  
Polisorbāts 20  
Saharoze

### **6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt kā infūziju kopā ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Neatvērts flakons

5 gadi

#### Pagatavots šķīdums (pēc izšķīdināšanas)

No mikrobioloģijas viedokļa pagatavots šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek nekavējoties izmantots, glabāšanas laiks un apstākļi pēc pagatavošanas un pirms lietošanas ir lietotāja atbildība un tas nedrīkst būt ilgāks par 4 stundām, glabājot ledusskapī (2°C – 8°C), vai 4 stundām istabas temperatūrā (20°C – 25°C), ja pagatavošana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fiziskā stabilitāte pirms lietošanas ir pierādīta līdz 4 stundām, glabājot ledusskapī (2°C – 8°C), vai 4 stundām istabas temperatūrā (20°C – 25°C).

#### Atšķaidīts šķīdums

No mikrobioloģijas viedokļa sagatavotais šķīdums infūzijām ir jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek nekavējoties izmantots, glabāšanas laiks un apstākļi pēc pagatavošanas un pirms lietošanas ir lietotāja atbildība un tas nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām, glabājot ledusskapī (2°C – 8°C), vai 8 stundām istabas temperatūrā (20°C – 25°C), izņemot, ja atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Sagatavotā šķīduma infūzijām ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pirms lietošanas ir pierādīta līdz 24 stundām istabas temperatūrā (20°C – 25°C).

Nelietojiet zāles, ja uzglabāšanas apstākļi pārsniedz šos ierobežojumus.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Flakons (caurspīdīgs 1. klases stikls), kas noslēgts ar aizbāzni (ar teflonu pārklāta gumija), ar alumīnija blīvi un noraujamu plastmasas vāciņu. Flakons satur 10 mg lonkastuksimaba tesirīnu. Iepakojumā ir viens flakons.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

### Vispārīgi norādījumi

Zynlonta satur citotoksisku komponentu un ir jāievada ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze citotoksisku līdzekļu lietošanā. Ir jāievēro procedūras par pareizu rīkošanos ar pretaudzēju un citotoksiskām zālēm un to iznīcināšanu.

Rīkojoties ar šīm zālēm, vienmēr ir jāievēro piemērota aseptiska tehnika.

Pagatavotās zāles nesatur konservantus un ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Zynlonta ir jāpagatavo, izmantojot sterilu ūdeni injekcijām, un pirms ievadīšanas jāatšķaida intravenozās infūzijas maisā, kas satur 5% glikozes šķīduma.

Pagatavoto šķīdumu un atšķaidīto šķīdumu infūzijām nedrīkst sasaldēt un pakļaut tiešu saules staru iedarbībai.

### Devas aprēķināšana

Aprēķiniet kopējo devu (mg), kas nepieciešama, pamatojoties uz pacienta masu un parakstīto devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

- Lai iegūtu aprēķināto devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons.

### Koncentrāta pagatavošana no pulvera

- Pulveri koncentrātam katrā flakonā izšķīdiniet ar 2,2 ml sterila ūdens injekcijām, vēršot strūklu uz flakona iekšējo sienīti, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 5 mg/ml.
- Viegli virpiniet flakonu, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. Nekratiet.
- Apskatiet, vai pagatavotajā šķīdumā nav daļiņu un tas nav mainījis krāsu. Šķīdumam ir jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz iedzeltenam. Nelietojiet pagatavoto šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai satur redzamas daļiņas.
- Ja ir pārsniegts ieteiktais uzglabāšanas laiks, izmetiet neizmantoto flakonu ar pagatavoto šķīdumu.

### Atšķaidīšana intravenozās infūzijas maisā

- Ievelciet nepieciešamo pagatavotā šķīduma tilpumu no flakona, izmantojot sterilu šļirci. Izmetiet neizmantoto daļu, kas ir palikusi flakonā.
- Pievienojiet Zynlonta pagatavotā šķīduma aprēķinātās devas tilpumu 50 ml intravenozās infūzijas maisā, kas satur **5% glikozes** šķīduma.
- Sautzīgi sajauciet intravenozās infūzijas maisa saturu, lēnām apgriežot maisu. Nekratiet.
- Starp Zynlonta un intravenozās infūzijas maisiem, kas satur materiālus polivinilhlorīdu (PVH), poliolefinu (PO), un PAB jeb daļēja papildinājuma maisiem (etilēna un propilēna kopolimērs), kuri saskaras ar zālēm, nav novērota nesaderība.
- Zynlonta ir jāievada, izmantojot šim nolūkam paredzētu infūzijas līniju, kas aprīkota ar sterilu, nepirogēnu, zemas proteīnu piesaistes filtru, kas iestrādāts līnijā vai pievienots papildus (ar poru izmēru 0,2 vai 0,22 mikrometri), un katetru.

### Iznīcināšana

Zynlonta ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1695/001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2022. gada 20. decembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 15. novembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **• Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Zynlonta laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ar nacionālo kompetento iestādi ir jāsaskaņo fototoksicitātes riska mazināšanas materiālu saturs un formāts, tostarp saziņas veids, izplatīšanas modalitātes un citi programmas aspekti.

Papildu riska mazināšanas materiālu mērķis ir samazināt fotosensitīvu reakciju risku.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās, ka katrā dalībvalstī, kurā Zynlonta tiek laists tirgū, tālāk norādītos riska mazināšanas materiālus saņems visi veselības aprūpes profesionāļi, kuri varētu parakstīt Zynlonta, un visi pacienti, kuri varētu lietot Zynlonta.

- **Pacienta brīdinājuma kartīte**
  - Ārstiem, kas paraksta Zynlonta, tiks piegādātas Pacienta brīdinājuma kartītes izsniegšanai pacientiem, kuri saņem Zynlonta (lonkastuksimaba tesirīnu), lai ārstētu recidivējošu vai refraktāru difūzu lielo B šūnu limfomu (DLBŠL) un augstas pakāpes B šūnas limfomu (APBŠL).
  - Pacientiem vienmēr jānēsā līdz šī kartīte, un tā satur šādu svarīgu drošuma pamatinformāciju pacientiem:
    - Zynlonta terapija pacientiem var palielināt fotosensitīvu reakciju risku,
    - fotosensitīvu reakciju pazīmes un simptomi,
    - norādījumi par to, kā izvairīties no tiešiem un netiešiem saules stariem un kā sazināties ar veselības aprūpes speciālistu, kad uz ādas rodas izsitumi,
    - brīdinājuma ziņojums veselības aprūpes speciālistiem, kas jebkurā laikā ārstē pacientus, tostarp ārkārtas apstākļos, par to, ka pacients lieto Zynlonta.

#### **E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

| <b>Apraksts</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Izpildes termiņš</b>  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Lai sniegtu turpmākus pierādījumus par lonkastuksimaba teserīna efektivitāti un drošumu, lietojot pieaugušajiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru difūzu lielo B šūnu limfomu (DLBŠL) un augstas pakāpes B šūnas limfomu (APBŠL) pēc divām vai vairāk sistēmiskas terapijas kārtām, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz galīgie dati no pētījuma ADCT-402-311 (LOTIS 5), 3. fāzes pētījuma, kurā izvērtē lonkastuksimaba teserīnu kopā ar rituksimabu (Lonca R), salīdzinot ar imūnķīmijterapiju, pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru DLBŠL. | 2025. gada 4. ceturksnis |

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zynlonta 10 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
loncastuximab tesirine

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs flakons satur 10 mg lonkastuksimaba tesirīna.  
Pēc izšķīdināšanas, katrs mililitrs satur 5 mg lonkastuksimaba tesirīna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīds, polisorbāts 20, saharoze

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
1 flakons

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Citotoksisks  
Nekratīt.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1695/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Zynlonta 10 mg pulveris koncentrātam  
loncastuximab tesirine  
Intravenozai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

i.v. pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. Līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

10 mg

**6. CITA**

Citotoksisks



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Zynlonta 10 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai loncastuximab tesirine

- ▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

### Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Zynlonta un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zynlonta lietošanas
3. Kā Zynlonta tiks lietots
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zynlonta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### 1. Kas ir Zynlonta un kādam nolūkam to lieto

Zynlonta ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu lonkastuksimaba tesirīnu.

Zynlonta lieto, lai ārstētu pieaugušos ar noteikta veida vēzi, ko sauc par **difūzu lielo B šūnu limfomu (DLBŠL)**, kuriem:

- vēzis ir atgriezies (recidivējis) pēc divām vai vairāk terapijām, vai
- nav bijusi atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu (refraktārs).

Difūza lielo B šūnu limfoma ir vēzis, kas attīstās no noteikta veida baltajām asins šūnām, kuras sauc par B limfocītiem (jeb B šūnām).

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā darbojas Zynlonta vai kāpēc šīs zāles ir parakstītas Jums, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

### Kā Zynlonta darbojas

Lonkastuksimaba tesirīns sastāv no 2 daļām: antivielas (olbaltumvielas veids, kas atpazīst specifisku mērķi un saistās ar to) un citotoksiska līdzekļa (zāles, kas nogalina šūnas, tostarp vēža šūnas). Šajās zālēs esošā antiViela ir izstrādāta, lai piesaistītos CD19, olbaltumvielai, kas atrodas uz B šūnu virsmas. Kad antiViela piesaistās šīm šūnām, tostarp vēža šūnām, zāles iekļūst šūnās un nogalina tās.

### 2. Kas Jums jāzina pirms Zynlonta lietošanas

**Jūs nedrīkstat saņemt Zynlonta, ja Jums ir alerģija pret lonkastuksimaba tesirīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.**

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

**Pirms Zynlonta saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums:**

- ir **aktīva infekcija** vai tāda ir nesen bijusi;
- ir **aknu problēmas**; simptomi var ietvert dzeltenu ādu un acis (dzelte). Ārstēšanas laikā ārsts uzraudzīs, vai Jums nerodas blakusparādības;
- ir **grūtniecība vai plānojat grūtniecību**. Zynlonta var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam (vairāk informācijas skatīt sadaļā “Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte”).

Ja Jums ir kāda no sekojošām nopietnām blakusparādībām, **nekavējoties pasakiet to ārstam vai medmāsai**.

### ***Infekcijas***

Cilvēkiem, kuri ir ārstēti ar Zynlonta, ir bijušas nopietnas infekcijas, tostarp infekcijas, kas var izraisīt nāvi. **Nekavējoties pasakiet ārstam vai medmāsai**, ja Jums rodas vai pasliktinās infekcijas pazīmes vai simptomi, kas ir uzskaitīti 4. punktā sadaļā “Nopietnas blakusparādības”.

### ***Šķidruma aizture***

Zynlonta terapijas laikā Jūsu organismā var uzkrāties pārāk daudz šķidruma. Tas var būt nopietni.

**Nekavējoties pasakiet ārstam vai medmāsai**, ja Jums ir kādas šķidruma aiztures pazīmes vai simptomi, kas ir uzskaitīti 4. punktā sadaļā “Nopietnas blakusparādības”. Ārsts var nozīmēt piemērotu terapiju šķidruma aiztures ārstēšanai. Ja Jums ir nopietns pietūkums, ārsts var pārtraukt ārstēšanu, līdz pietūkums būs samazinājies.

### ***Mazs asins šūnu skaits*** (trombocīti, sarkanās asins šūnas un baltās asins šūnas)

Mazs noteiktu asins šūnu skaits (mazs šūnu daudzums asins ainā) var būt nopietns vai smags. Zynlonta terapijas laikā ārsts vai medmāsa uzraudzīs Jūsu asins šūnu ainu. **Nekavējoties pasakiet ārstam vai medmāsai**, ja Jums ir kādas infekcijas pazīmes vai simptomi, kas uzskaitīti 4. punktā sadaļā “Nopietnas blakusparādības”. Mazs asins šūnu skaits var būt infekcijas iemesls.

### ***Ādas reakcijas***

Cilvēkiem, kuri ir ārstēti ar Zynlonta, ir bijušas nopietnas ādas reakcijas. Tiešu saules staru iedarbība (tostarp caur stiklu vai automašīnas logu) var izraisīt smagu saules apdegumu. Ir svarīgi lietot sauļošanās krēmu un piemērotu apģērbu, lai nepieļautu apdegumu. **Nekavējoties pasakiet ārstam vai medmāsai**, ja Jums rodas vai pasliktinās smagas ādas reakcijas. To pazīmes uz simptomi ir uzskaitīti 4. punktā sadaļā “Iespējamā blakusparādības”.

### ***Bērni un pusaudži***

Šīs zāles nedrīkst dot bērniem vai jauniešiem, kas jaunāki par 18 gadiem. Tas ir tāpēc, ka nav informācijas par zāļu lietošanu šajā vecuma grupā.

### ***Citas zāles un Zynlonta***

Pastāstiet ārstam **par visām zālēm**, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### ***Kontracepcija (vīrieši un sievietes)***

**Sievietēm reproduktīvā vecumā** Zynlonta terapijas laikā un 10 mēnešus pēc pēdējās devas **ir jālieto efektīva kontracepcija**.

**Vīriešiem** ar partnerēm, kurām var būt bērni, Zynlonta terapijas laikā un 7 mēnešus pēc pēdējās devas **ir jālieto efektīva kontracepcija**. Par efektīvas kontracepcijas lietošanu konsultējieties ar ārstu.

### ***Grūtniecība***

Šo zāļu lietošanas laikā **Jums jāizvairās no grūtniecības iestāšanās**. **Nekavējoties pasakiet ārstam**, ja Jums Zynlonta terapijas laikā iestājas grūtniecība vai arī Jūs domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība. Pirms Zynlonta terapijas uzsākšanas ārsts var veikt grūtniecības testu.

### Barošana ar krūti

Ārstēšanas laikā un 3 mēnešus pēc pēdējās devas **nebarojiet bērnu ar krūti**. Nav zināms, vai Zynlonta izdalās krūts pienā.

### Fertilitāte

Zynlonta **var izraisīt fertilitātes problēmas vīriešiem**, ietekmējot viņu spēju kļūt par bērnu tēvu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jūs varat konsultēties par spermas saglabāšanu. Lai saņemtu vairāk informācijas, konsultējieties ar ārstu.

### Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zynlonta neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums rodas ar infūziju saistītas reakcijas vai arī Jūs jūtaties noguris, vājš vai apreibis (skatīt 4. punktu), nevadiet transportlīdzekļus, nebrauciet ar velosipēdu, nelietojiet instrumentus un neapkalpojiet mehānismus, līdz jūtaties labāk.

Vairāk informācijas par blakusparādībām skatīt 4. punktā.

## 3. Kā Zynlonta tiks lietots

Zynlonta ievada tāda ārsta uzraudzībā, kurš ir pieredzējis šādu zāļu ievadīšanā. Tās tiek ievadītas **vēnā**, iepilnot (infūzija) **30 minūšu laikā**.

Šo zāļu deva ir atkarīga no ķermeņa masas. Parastā sākuma deva ir 0,15 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas.

Tabulā tālāk ir parādīta ieteicamā deva katrā ārstēšanas ciklā.

| Ieteicamā deva                  | Cikls               |
|---------------------------------|---------------------|
| 0,15 mg uz kg ik pēc 21 dienas  | 1. cikls            |
| 0,15 mg uz kg ik pēc 21 dienas  | 2. cikls            |
| 0,075 mg uz kg ik pēc 21 dienas | 3. cikls un turpmāk |

Ja Jums rodas kādas nopietnas blakusparādības, ārsts var samazināt devu.

### Deksametazona lietošana ar Zynlonta

Zynlonta terapijas laikā Jums būs jālieto arī citas zāles ar nosaukumu deksametazons, lai samazinātu ārstēšanas izraisītās blakusparādības.

Jūs lietosiet 4 mg deksametazona iekšķīgi vai vēnā divas reizes dienā trīs dienas ilgi, sākot ar vienu dienu pirms Zynlonta terapijas saņemšanas.

Ja Jūs nelietosiet deksametazonu vienu dienu pirms ārstēšanas saņemšanas, Jums tas būs jālieto vismaz 2 stundas pirms Zynlonta ievadīšanas.

### Cik bieži Jums ievadīs Zynlonta

Zynlonta parasti ievadīs ik pēc 3 nedēļām (21 dienu cikla 1. dienā).

- Ārsts Jums dos zāles pirms katras infūzijas, lai samazinātu blakusparādību iespējamību.
- Ārsts var apturēt ārstēšanu, atlikt ārstēšanu vai nomainīt Zynlonta devu, ja Jums būs smagas blakusparādības (skatīt 4. punktu par iespējamām blakusparādībām).
- Ārsts veiks regulāras asins pārbaudes, lai pārbaudītu, vai nav Zynlonta blakusparādību.
- Ārsts izlems, cik ārstēšanas ciklu Jums vajadzēs.

### Ja esat saņēmis Zynlonta vairāk nekā noteikts

Tā kā infūziju Jums ievada ārsts vai cits atbilstoši apmācīts personāls, pārdozēšana ir mazticama. Ja Jūs nejauši saņemsiet pārāk lielu zāļu devu, ārsts Jūs uzraudzīs un nozīmēs papildu ārstēšanu pēc vajadzības.

### ***Ja esat aizmirsis saņemt Zynlonta devu***

Es esat izlaidis Zynlonta devu, tā ir jāsaņem pēc iespējas ātrāk. Jums var būt nepieciešams pārcelt uz vēlāku laiku nākamo ieplānoto devu, lai nodrošinātu, ka tā tiek ievadīta 21 dienu pēc izlaistās devas saņemšanas. Ir jā saglabā 21 dienu intervāls starp devām.

### ***Ja Zynlonta lietošana tiks pārtraukta***

Jūs nedrīkstat pārtraukt terapiju priekšlaicīgi, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Linfomas ārstēšanai parasti nepieciešamas vairākas Zynlonta infūzijas. Saņemto infūziju skaits būs atkarīgs no tā, cik labi Jūs reaģēsiet uz ārstēšanu. Tāpēc, pat ja Jūsu simptomi uzlabojas, Jums ir jāturpina lietot Zynlonta, līdz ārsts izlems, ka zāļu lietošana ir jāpārtrauc. Jā ārstēšana tiek pārtraukta pārāk agri, Jūsu simptomi var atgriezties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, ir ziņots par tālāk norādītajām blakusparādībām.

### **Nopietnas blakusparādības**

#### ***Infekcijas***

Cilvēkiem, kuri ārstēti ar Zynlonta, ir bijušas nopietnas infekcijas, tostarp infekcijas, kas var izraisīt nāvi. **Nekavējoties pasakiet ārstam vai medmāsai**, ja pamanāt kādas no tālāk norādītajām pazīmēm un simptomiem:

- drudzis
- drebuļi
- gripai līdzīgas slimības simptomi (klepus, nogurums vai vājums, sāpes ķermenī)
- stipras galvassāpes
- grieztas brūces vai skrāpējumi, kas ir sarkani, karsti, pietūkuši vai sāpīgi

#### ***Šķidruma aizture***

Zynlonta terapijas laikā organismā var uzkrāties pārāk daudz šķidruma. Tas var būt nopietni. Jums var rasties pietūkums dažādās ķermeņa daļās, tostarp rokās, pēdās (ļoti bieži) un vēderā (bieži) vai ap iekšējiem orgāniem, kā sirdi (bieži) un plaušām (ļoti bieži).

**Nekavējoties pasakiet ārstam vai medmāsai**, ja pamanāt kādu no tālāk norādītajām pazīmēm un simptomiem:

- sāpes krūškurvī (bieži)
- grūtības elpot (ļoti bieži)
- jebkuras ķermeņa daļas pietūkums (ļoti bieži)

#### ***Mazs asins šūnu skaits***

Mazs asins šūnu skaits (ļoti bieži) var būt nopietns vai smags. Zynlonta terapijas laikā ārsts vai medmāsa uzraudzīs Jūsu asins ainu. **Nekavējoties pasakiet ārstam vai medmāsai**, ja pamanāt zilumu veidošanos vai asiņošanu vai kādas no iepriekš minētajām infekcijas pazīmēm un simptomiem.

#### ***Ādas reakcijas***

Cilvēkiem, kuri ir ārstēti ar Zynlonta, ir bijušas ādas reakcijas (bieži). Dažas no tām var būt nopietnas.

**Nekavējoties pasakiet ārstam vai medmāsai**, ja Jums rodas vai pasliktinās smagas ādas reakcijas, tostarp:

- jutība pret saules gaismu, tostarp saules apdegumam līdzīga reakcija, kā ādas lobīšanās un kairinājums, kas parādās pēc gaismas iedarbības
- niezoši izsitumi
- čulgu veidošanās uz ādas
- tumši ādas plankumi

- kairinājums, pietūkums, sāpes un/vai ādas bojājums injekcijas vietā

### **Citas blakusparādības**

Pasakiet ārstam vai medmāsei, ja pamanāt kādas no tālāk uzskatītajām blakusparādībām.

**Ļoti bieži:** var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- nogurums un bāla āda
- novirzes asins analīzēs, kas uzrāda:
  - o mazu neitrofilo leukocītu skaitu, balto asins šūnu veids, kas cīnās ar infekciju, dažreiz vienlaikus ar drudzi
  - o mazu trombocītu skaitu asinīs, kas var izraisīt asiņošanu un zilumu veidošanos
  - o aknu problēmas
- ēstgribas zudums
- slikta dūša un vemšana
- caureja
- sāpes vēderā
- aizcietējums
- ādas apsārtums
- izsitumi
- nieze

**Bieži:** var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- plaušu infekcija, tostarp bronhīts un pneimonijs
- deguna un rīkles infekcija
- izsitumi, ko raksturo plakani, sarkani laukumi uz ādas, kurus pārklāj mazi, izcelti izciļņi
- muskuļu sāpes
- sāpes locītavās
- sāpes mugurā un kaklā
- sāpes rokās un kājās
- enerģijas trūkums

**Retāk:** var skart mazāk par 1 no 10 cilvēkiem

- ar strutām pildītas pūtītes uz ādas
- nepatīkama sajūta ekstremitātē
- nepatīkama sajūta muskuļos un kaulos
- sirdi aptverošās somiņas iekaisums

**Nav zināmi:** biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- vēnu zvaigznītes (pārplīsuši asinsvadi tuvu ādas virsmai)
- čulgas
- izsitumi, kurus veido sīki vai nelieli ar šķidrumu pildīti pūslīši

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Zynlonta**

Zynlonta uzglabās ārsts un farmaceits slimnīcā vai klīnikā, kur jūs saņemsiet ārstēšanu.

Ārsts, farmaceits vai medmāsa ir atbildīgi par šo zāļu pareizu uzglabāšanu un neizlietoto zāļu iznīcināšanu. Tālāk norādītā informācija ir paredzēta veselības aprūpes speciālistiem.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc “Derīgs līdz”/ “Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Izšķīdinātas zāles un atšķaidītu šķīdumu infūzijām nedrīkst sasaldēt vai pakļaut tiešu saules staru iedarbībai.

Zynlonta ir citotoksiskas zāles. Ir jāievēro īpašas procedūras, kā apieties un iznīcināt šīs zāles.

Ārsts vai farmaceits ir atbildīgs par neizlieto Zynlonta devu pareizu iznīcināšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Zynlonta satur**

- **Aktīvā viela ir** lonkastuksimaba tesirīns. Katrs flakons satur 10 mg lonkastuksimaba tesirīna. Pēc izšķīdināšanas, katrs mililitrs satur 5 mg lonkastuksimaba tesirīna.
- **Citas sastāvdaļas** ir L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīds, polisorbāts 20, saharoze.

### **Zynlonta ārējais izskats un iepakojums**

Šīs zāles ir balta līdz gandrīz balta pulvera masa. Tās tiek piegādātas stikla flakonā un ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Pirms infūzijas pulveris ir jāizšķīdina un jāatšķaida.

Katrs iepakojums satur 1 flakonu.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

-----

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Jāievēro procedūras par pareizu apiešanos ar pretvēža zālēm un to iznīcināšanu.

#### Koncentrāta pagatavošana no pulvera

- Pulveri koncentrātam katrā flakonā izšķīdiniet ar 2,2 ml sterila ūdens injekcijām, vēršot strūklu uz flakona iekšējo sienīti, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 5 mg/ml.
- Viegli virpiniet flakonu, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. Nekratiet.
- Apskatiet, vai pagatavotajā šķīdumā nav daļiņu un tas nav mainījis krāsu. Šķīdumam ir jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz iedzeltenam. Nelietojiet pagatavoto šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai satur redzamas daļiņas.
- Ja ir pārsniegts ieteiktais uzglabāšanas laiks, izmetiet neizmantoto flakonu ar pagatavoto šķīdumu.

#### Atšķaidīšana intravenozās infūzijas maisā

- Ievelciet nepieciešamo pagatavotā šķīduma tilpumu no flakona, izmantojot sterilu šļirci. Izmetiet neizmantoto daļu, kas ir palikusi flakonā.
- Pievienojiet Zynlonta pagatavotā šķīduma aprēķinātās devas tilpumu 50 ml intravenozās infūzijas maisā, kas satur **5% glikozes** šķīduma.
- Saudzīgi sajauciet intravenozās infūzijas maisa saturu, lēnām apgriežot maisu. Nekratiet.
- Starp Zynlonta un intravenozās infūzijas maisiem, kas satur materiālus polivinilhlorīdu (PVH), poliolefīnu (PO) un PAB jeb daļēja papildinājuma maisiem (etilēna un propilēna kopolimērs), kuri saskaras ar zālēm, nav novērota nesaderība.
- Zynlonta ir jāievada, izmantojot šim nolūkam paredzētu infūzijas līniju, kas aprīkota ar sterilu, nepirogēnu, zemas proteīnu piesaistes filtru, kas iestrādāts līnijā vai pievienots papildus (ar poru izmēru 0,2 vai 0,22 mikrometri), un katetru.

#### Pagatavots šķīdums (pēc izšķīdināšanas)

No mikrobioloģijas viedokļa pagatavots šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek nekavējoties izmantots, glabāšanas laiks un apstākļi pēc pagatavošanas un pirms lietošanas ir lietotāja atbildība un tas nedrīkst būt ilgāks par 4 stundām, glabājot ledusskapī (2°C – 8°C), vai 4 stundām istabas temperatūrā (20°C – 25°C), ja pagatavošana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fiziskā stabilitāte pirms lietošanas ir pierādīta līdz 4 stundām, glabājot ledusskapī (2°C – 8°C), vai 4 stundām istabas temperatūrā (20°C – 25°C).

#### Atšķaidīts šķīdums

No mikrobioloģijas viedokļa sagatavotais šķīdums infūzijām ir jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek nekavējoties izmantots, glabāšanas laiks un apstākļi pēc pagatavošanas un pirms lietošanas ir lietotāja atbildība un tas nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām, glabājot ledusskapī (2°C – 8°C), vai 8 stundām istabas temperatūrā (20°C – 25°C), izņemot, ja atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Sagatavotā šķīduma infūzijām ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pirms lietošanas ir pierādīta līdz 24 stundām istabas temperatūrā (20°C – 25°C).