

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zynlonta 10 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 10 mg ta' loncastuximab tesirine.

Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ikun fih 5 mg ta' loncastuximab tesirine.

Loncastuximab tesirine huwa antikorp immirat lejn CD19 u konjugat ta' sustanza alkilanti, li jikkonsisti f'antikorp monoklonali umanizzat IgG1 kappa, prodott f'ċelluli tal-Ovarji tal-Hamster Ċiniż permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA, u kkonjugat ma' SG3199, sustanza alkilanti tad-dimer ta' pyrrolbenzodiazepine (PBD), permezz ta' legant valine-alanine li jinqasam mill-protease. SG3199 imwaħħal mal-legant huwa ddeżinjat bħala SG3249, magħruf ukoll bħala tesirine.

Eċċipjent b'effetti magħrufa

Kull kunjett ta' Zynlonta fih 0.4 mg (0.2 mg/mL) ta' polysorbate 20.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għall-konċentrat).

Trab lajofilizzat ta' lewn abjad għal abjad jagħti fl-isfar jew fil-griż, li jidher qisu kejk.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zynlonta bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċelluli B kbira mifruxa (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) u limfoma ta' ċelluli B ta' grad għoli (HGBL, *high-grade B-cell lymphoma*), rikaduta jew refrattarja wara żewġ linji jew aktar ta' terapija sistemika.

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Zynlonta għandu jingħata biss taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' pazjenti b'kanċer.

Pożologija

Id-doża rakkomandata ta' Zynlonta hija 0.15 mg/kg kull 21 jum għal 2 ċiklu, segwita minn 0.075 mg/kg kull 21 jum għal ċikli sussegwenti sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Medikazzjoni minn qabel b' dexamethasone

Sakemm ma jkunx kontraindikata, dexamethasone 4 mg għandu jingħata mill-halq jew għol-vini darbtejn kuljum għal 3 ijiem, mill-jum ta' qabel l-ghoti ta' Zynlonta biex jittaffew it-tossiċitajiet relatati ma' pyrrolbenzodiazepine (PBD). Jekk l-ghoti ta' dexamethasone ma jibdiex fil-jum ta' qabel l-ghoti ta' Zynlonta, dexamethasone mill-halq jew għol-vini għandu jinbeda mill-inqas sagħtejn qabel l-ghoti ta' Zynlonta.

Doži li jittieħdu tard jew jinqabzu

Jekk tinqabeż doża ppjanata ta' Zynlonta, din għandha tingħata kemm jista' jkun malajr, u l-iskeda ta' għoti għandha tiġi aġġustata biex jinżamm intervall ta' 21 jum bejn id-doži.

Modifika fid-doża

Għal modifika fid-doża għal reazzjonijiet avversi ematoloġiċi u mhux ematoloġiċi (ara sezzjoni 4.8), ara Tabella 1 hawn taht.

Tabella 1: Modifika fid-doża ta' Zynlonta għal reazzjonijiet avversi ematoloġiċi u mhux ematoloġiċi

Reazzjonijiet avversi	Severità	Modifika fid-doża
Reazzjonijiet ematoloġiċi avversi		
Newtopenija (ara sezzjoni 4.8)	Għadd assolut ta' newtrofili ta' inqas minn $1 \times 10^9/L$	Waqqaf Zynlonta sakemm l-għadd ta' newtrofili jerga' lura għal $1 \times 10^9/L$ jew aktar
Tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.8)	Għadd tal-plejtlits ta' inqas minn 50 000/mcL	Waqqaf Zynlonta sakemm l-għadd ta' plejtlits jerga' lura għal 50 000/mcL jew aktar
Reazzjonijiet mhux ematoloġiċi avversi		
Edema jew effużjoni (ara sezzjoni 4.8)	Grad 2 jew ogħla	Waqqaf Zynlonta sakemm it-tossiċità tonqos għal Grad 1 jew inqas
Reazzjonijiet avversi oħra (ara sezzjoni 4.8)	Grad 3 jew ogħla	Waqqaf Zynlonta sakemm it-tossiċità tonqos għal Grad 1 jew inqas

Jekk id-dożaġġ jingħata aktar minn 3 ġimgħat tard minhabba tossiċità relatata ma' Zynlonta, id-doži sussegwenti għandhom jitnaqqsu b'50%. Jekk it-tossiċità teħtieġ tnaqqis fid-doża wara t-tieni doża ta' 0.15 mg/kg (Ċiklu 2), il-pazjent għandu jirċievi d-doża ta' 0.075 mg/kg għal Ċiklu 3.

Jekk id-doża tkun tnaqqset darbtejn wara reazzjoni avversa u terġa' sseħħ it-tossiċità, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif permanenti ta' Zynlonta.

Anzjani

Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Zynlonta f'pazjenti ta' età ta' ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.1).

Indeboliment tal-kliewi

Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Zynlonta f'pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Zynlonta ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (CLcr 15 sa 29 ml/min). L-effett ta' indeboliment sever tal-kliewi, u mard tal-kliewi fl-aħħar stadju, bl-emodjalisi jew mingħajrha, fuq il-farmakokinetika ta' loncastuximab tesirine mhuwiex magħruf. Jista' jkun iġġustifikat monitoraġġ addizzjonali għal reazzjonijiet avversi f'dawn il-pazjenti meta jingħata loncastuximab tesirine.

Għal SG3199, data miġbura f'mudell ta' annimal (far) turi tneħħija minima mill-kliewi. M'hemm l-ebda data klinika disponibbli.

Indeboliment tal-fwied

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (bilirubina totali $\leq$ limitu ta' fuq tan-normal [ULN, *upper limit of normal*] u aspartate aminotransferase [AST] $>$ ULN jew bilirubina totali > 1 sa $1.5 \times$ ULN u kwalunkwe AST).

Zynlonta ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (bilirubina totali $> 1.5 \times$ ULN u kwalunkwe AST).

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, huwa rakkomandat monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' loncastuximab tesirine fit-tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Zynlonta huwa għall-użu għal ġol-vini.

L-infużjoni tingħata fuq perjodu ta' aktar minn 30 minuta minn linja ġol-vina.

L-estravażjoni ta' Zynlonta giet assoċjata ma' irritazzjoni, nefha, uġiġh u/jew ħsara fit-tessut, li jistgħu jkunu severi (ara sezzjoni 4.8). Is-sit tal-infużjoni għandu jiġi mmonitorjat għal infiltrazzjoni possibbli taht il-ġilda waqt l-ġhoti tal-prodott mediċinali.

Zynlonta għandu jiġi rikostitwit u dilwit permezz ta' teknika aseptika taht is-supervizzjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa. Irid jingħata bl-użu ta' linja tal-infużjoni apposta mghammra b'filtru fil-linja jew imqabbaq sterili, mhux piroġeniku, b'livell baxx ta' proteini (daqs tal-pori ta' 0.2 jew 0.22 mikrometru) u kateter.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Dan il-prodott mediċinali fih komponent ċitotossiku li jehel b'mod kovalenti mal-antikorp monoklonali (ara l-proċeduri speċjali għall-immaniġġjar u r-rimi f'sezzjoni 6.6).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Effużjoni u edema

Effużjoni u edema serji ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'Zynlonta (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' aggravar fl-edema jew fl-effużjonijiet jew għal edema jew effużjoni ġdida. Zynlonta għandu jitwaqqaf jekk isseħħ edema jew effużjoni ta' Grad 2 jew oghla sakemm tgħaddi t-tossicità. Għandu jiġi kkunsidrat t-teħid ta' immaġnijiet għal skopijiet dijanjostiċi f'pazjenti li jiżviluppaw sintomi ta' effużjoni mill-plewra jew effużjoni mill-perikardju,

bhal qtugh ta' nifs, uġiġh fis-sider, u/jew axxite bhal nefha fl-addome u nefha tal-istonku ġodda jew li jaggravaw. Għandha tinbeda ġestjoni medika xierqa għal edema jew effużjonijiet (ara sezzjoni 4.2). F'pazjenti b'effużjoni jew edema li sejrjn għall-aġġar, li għandhom sinjali u sintomi ta' żieda fil-piż, pressjoni baxxa severa, ipoalbuminemia u/jew emokonzentrazzjoni (minhabba żieda fl-emoglobina/ematokrit, eċċ.), għandha tiġi kkunsidrata s-sindromu ta' tnixxija kapillari u għandha tiġi stabbilita ġestjoni medika xierqa.

Majelosoppressjoni

It-trattament b'Zynlonta jista' jikkawża majelosoppressjoni serja jew severa, inkluż newtropa, tromboċitopenija, u anemija (ara sezzjoni 4.8).

L-għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demem għandu jiġi mmonitorjat qabel kull doża ta' Zynlonta. Iċ-ċitopeniji jistgħu jehtieġu monitoraġġ aktar frekwenti fil-laboratorju u/jew interruzzjoni, tnaqqis fid-doża, jew twaqqif ta' Zynlonta. L-ghoti profilattika tal-fattur li jstimula l-kolonji tal-granuloċiti għandu jiġi kkunsidrat, kif applikabbli (ara sezzjoni 4.2).

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet fatali u serji, inklużi infezzjonijiet opportunistiċi u sepsis, ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'Zynlonta (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ġdid jew li jaggrava li huwa konsistenti ma' infezzjoni. Għal infezzjoni ta' Grad 3 jew 4, Zynlonta għandu jitwaqqaf sakemm l-infezzjoni tgħaddi (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet ta' sensitività għad-dawl u tal-ġilda

Ġew irrappurtati reazzjonijiet serji tla-ġilda f'pazjenti ttrattati b'Zynlonta. Fi studji kliniċi b'Zynlonta, intużaw kortikosteroidi orali u topiċi u terapija kontra l-ħakk bħala trattament għal reazzjonijiet tal-ġilda (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet tal-ġilda ġodda jew li jaggravaw, inklużi reazzjonijiet ta' sensitività għad-dawl. Zynlonta għandu jitwaqqaf għal reazzjonijiet tal-ġilda severi (Grad 3) sakemm jgħaddu (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jimminimizzaw jew jevitaw l-esponiment għad-dawl tax-xemx naturali jew artifiċjali dirett inkluż l-esponiment minn ġo twieqi tal-ħġieġ. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jiproteġu l-ġilda mill-esponiment għad-dawl tax-xemx billi jilbsu ħwejjeġ ta' protezzjoni mix-xemx u/jew bl-użu ta' prodotti ta' protezzjoni mix-xemx. Jekk tiżviluppa reazzjoni tal-ġilda jew raxx, għandha tiġi kkunsidrata konsultazzjoni dermatoloġika (ara sezzjoni 5.3).

Tossiċità embriju-fetali

Zynlonta jista' jikkawża ħsara embriju-fetali meta jingħata lil mara tqila minhabba li fih kompost ġenotossiku (SG3199), li jaffettwa ċ-ċelluli li jinqasmod b'mod attiv.

In-nisa tqal għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju potenzjali għall-fetu.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa 10 xhur wara l-aħħar doża tat-trattament b'Zynlonta. Pazjenti rġiel b'sieħba li tista' toħroġ tqila għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'Zynlonta, u għal 7 xhur wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

Fertilità

Fi studji mhux kliniċi, loncastuximab tesirine kien assoċjat ma' tossiċità testikolari u għalhekk jista' jfjixkel il-funzjoni riproduttiva u l-fertilità tal-irġiel (ara sezzjoni 5.3).

Polysorbates

Dan il-prodott mediċinali fih 0.4 mg ta' polysorbate 20 f'kull kunjett, li huwa ekwivalenti għal 0.2 mg/ml.

Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni fil-bnedmin għal loncastuximab tesirine, tesirine hieles, SG3199 u metaboliti relatati.

Mhi mistennija l-ebda interazzjoni PK klinikament importanti (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa mill-inqas 10 xhur wara l-aħħar doża tat-trattament b'loncastuximab tesirine.

Irġiel

Minhabba l-potenzjal ta' ġenotossicità, pazjenti rġiel b'sieħba li tista' toħroġ tqila għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'Zynlonta, u għal 7 xhur wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' loncastuximab tesirine f'nisa tqal. Ma sarux studju dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali b'loncastuximab tesirine. Zynlonta jista' jikkawża tossicità embriju-fetali meta jingħata lil mara tqila, minhabba li fih kompost ġenotossiku (SG3199) u jaffettwa ċ-ċelluli li jinqas b'mod attiv. Zynlonta mhux irrakkomandat waqt it-tqala ħlief jekk il-benefiċċju għall-omm jizboq ir-riskju potenzjali għall-fetu. Zynlonta mhux irrakkomandat fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Huwa rrakkomandat li jsir test tat-tqala qabel ma jinbeda Zynlonta.

Treddigh

M'hemm l-ebda *data* dwar il-preżenza ta' loncastuximab tesirine jew SG3199 fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, dwar l-effetti fuq it-tarbija li tiġi mreddgħa, jew fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Ir-riskju għat-trabi li qed jiġi mreddgħa mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Zynlonta u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża.

Fertilità

Abbażi tar-riżultati minn studji fuq l-annimali, loncastuximab tesirine jista' jaffettwa l-fertilità tal-irġiel (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, l-irġiel ittrattati b'din il-mediċina għandhom jingħataw parir biex jikkunsidraw jippreservaw u jaħżnu kampjuni tal-isperma qabel ma jibdew it-trattament.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Zynlonta m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, giet irrappurtata gheja f'pazjenti li qed jiehdu loncastuximab tesirine u dan għandu jitqies meta wiehed issuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar frekwenti b'loncastuximab tesirine, kienu żieda fil- γ -glutamyltransferase (35.8%), newtopenija (34.9%), għeja (30.2%), anemija (28.8%), tromboċitopenija (28.4%), dardir (26.5%), edema periferali (23.3%), u raxx (20.0%). Ir-reazzjonijiet avversi severi ($\geq$ Grad 3) l-aktar frekwenti kienu newtopenija (24.2%), żieda fil- γ -glutamyltransferase (17.2%), tromboċitopenija (15.8%), anemija (11.6%) u infezzjonijiet (9.8%).

Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar frekwenti kienu newtopenija bid-deni (3.3%), uġiġħ addominali, qtugħ ta' nifs u effużjoni mill-plewra (1.9% kull waħda). Infezzjoni fil-pulmun ġiet identifikata bħala reazzjoni avversa assoċjata ma' eħitu fatali (0.5%).

Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu għal twaqqif tat-trattament l-aktar frekwenti kienu żieda fil- γ -glutamyltransferase (8.8%), edema periferali (2.8%), tromboċitopenija (1.9%), effużjoni mill-plewra u mill-perikardju (1.4% kull waħda).

Il-frekwenza tal-modifiki fid-doża jew l-interruzzjoni tad-doża minhabba reazzjonijiet avversi kienet 47.4%. Ir-reazzjoni avversa l-aktar frekwenti li wasslet għal tnaqqis fid-doża kienet żieda fil- γ -glutamyltransferase (3.3%), u r-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti li wasslu għal dewmien fid-doża kienu żieda fil- γ -glutamyltransferase (17.7%), newtopenija (11.2%) u tromboċitopenija (7.9%).

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq 215-il pazjent b'DLBCL rikaduta jew refrattorja, li rċewew Zynlonta waħdu bħala infużjoni ġol-vini bid-doża inizjali rakkomandata (0.15 mg/kg) f'żewġ studji ta' monoterapija, li minnhom 145 pazjent ipparteċipaw fl-istudju tal-Fażi 2 li jholl u jorbot ADCT-402-201 (LOTIS-2) u 70 pazjent ipparteċipaw fl-istudju ta' Fażi 1 (ADCT-402-101). Dawn il-pazjenti kienu esposti għal Zynlonta għal medjan ta' 45 jum (medda 1 sa 569 jum).

Sakemm ma jkunx iddikjarat mod ieħor, il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq il-frekwenzi ta' avvenimenti avversi minn kull kawża fl-istudji kliniċi, fejn proporzjon tal-avvenimenti għal reazzjoni avversa jista' jkollu kawżi oħra minbarra l-prodott mediċinali, bħall-marda, prodotti mediċinali oħra jew kawżi mhux relatati.

Ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) tal-MedDRA, u skont il-frekwenza, bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari ħafna ($< 1/10\ 000$), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati mill-iktar sal-inqas serji.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi rrappurtati ghal Zynlonta f'pazjenti adulti b'DLBCL rikaduta jew refrattorja

MedDRA SOC	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghrufa ^d
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Pulmonite ^a (inkluża infezzjoni fil-pulmun) Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju Sepsis Infezzjoni fil-parti t'isfel tal-passaġġ respiratorju		
Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika	Anemija Newtrogenija Tromboċitopenja	Newtrogenija bid-deni		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	Żamma ta' fluwidi	Fluwidu eċċessiv	
Disturbi fis-sistema nervuża		Letargija		
Disturbi fil-qalb		Effużjoni mill-perikardju	Perikardite	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Effużjoni mill-plewra Qtugħ ta' nifs ^b			
Disturbi gastro-intestinali	Ugħigh addominali ^c Dijarea Dardir Rimettar Stitikezza	Axxite		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Ħakk Eritema	Dermatite bl-infatet Reazzjoni ta' sensitività għad-dawl Nefha fil-wiċċ Raxx makulopapulari Raxx bil-ħakk Iperpigmentazzjoni tal-ġilda	Raxx bil-ponot	Telangiectasia Nuffata Raxx vessikulari Vaskulopatija kollagenuża tal-ġilda
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Ugħigh fl-ghonq Ugħigh fl-estremittajiet Ugħigh fid-dahar Ugħigh muskolu-skeletriku Majalgja Ugħigh muskolu-skeletriku fis-sider	Skumdità muskolu-skeletrika Skumdità fir-rigħel/driegħ	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Edema periferali Gheja	Edema fil-wiċċ Astenja Nefha periferali Nefha Ugħigh mhux kardijaku fis-sider	Edema ġeneralizzata Edema	

MedDRA SOC	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghrufa ^d
Investigazzjonijiet	Żieda fil- γ -glutamyltransferase Żieda fl-aspartate aminotransferase Żieda fl-alanine aminotransferase Żieda fl-alkaline phosphatase fid- demm			
^a Reazzjonijiet avversi assoċjati ta' Grad 5 ^b Qtugħ ta' nifs jinkludi qtugħ ta' nifs u qtugħ ta' nifs meta wiehed jistrapazza ^c Uġiġħ addominali jinkludi wġiġħ addominali, skumdità addominali, uġiġħ fin-naħa t'isfel tal-addome, u uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome ^d Dawn ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina ġew identifikati mir-rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq għal Zynlonta. Minhabba li dawn ir-reazzjonijiet huma rrapportati volontarjament minn popolazzjoni ta' daqs incert, mhux dejjem ikun possibbli li tiġi stmata b'mod affidabbli l-frekwenza tagħhom jew li tiġi stabbilita relazzjoni kawżali mal-esponiment għall-medicina.				

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Effużjoni u edema

Sehhew effużjoni u edema serji f'pazjenti ttrattati b'Zynlonta. Sehhew effużjoni u edema ta' Grad ≥ 3 f'5.6% tal-pazjenti. Sehhew effużjoni mill-perikardju ta' Grad 3 jew 4 f'1.4% tal-pazjenti. Sehhew effużjoni mill-plewra ta' Grad 3 fi 2.8%, edema periferali u axxite ta' Grad 3 f'1.4% kull waħda, u nefha periferali ta' Grad 3 f'0.5% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4). L-effużjoni u l-edema wasslu għat-twaqqif tat-trattament f'5.1% tal-pazjenti. Ma kien hemm l-ebda avveniment fatali ta' effużjoni jew edema. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' effużjoni u edema ta' Grad ≥ 3 kien ta' 115-il jum u 101 jum, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Majelosoppressjoni

It-trattament b'Zynlonta jista' jikkawża majelosoppressjoni severa. Newtropsenja ta' Grad 3 jew 4 sehhew f'24.2%, tromboċitopenja ta' Grad 3 jew 4 fi 15.8%, u anemija ta' Grad 3 jew 4 fi 11.6% tal-pazjenti. Newtropsenja bid-deni sehhew fi 3.3% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4). Tromboċitopenja u newtropsenja wasslu għat-twaqqif tat-trattament f'1.9% u 0.5% tal-pazjenti, rispettivament. L-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament minhabba anemija (ara sezzjoni 4.4). Iż-żmien medjan għall-bidu tan-newtropsenja, tromboċitopenja u anemija ta' Grad 3 jew 4 kien ta' 36.0 jum, 28.5 jum, u 22.0 jum, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet fatali u serji, inklużi infezzjonijiet opportunistiċi u sepsis, sehhew f'pazjenti ttrattati b'Zynlonta. Infezzjonijiet ta' Grad ≥ 3 sehhew f'9.8% tal-pazjenti b'infezzjoni fatali assoċjata f'0.5% tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4). L-infezzjonijiet wasslu għal twaqqif tat-trattament f'0.9% tal-pazjenti.

Reazzjonijiet tal-ġilda

Sehhew reazzjonijiet tal-ġilda severi f'pazjenti ttrattati b'Zynlonta. Reazzjonijiet tal-ġilda ta' Grad 3 sehhew fi 3.7% u kienu jinkludu reazzjoni ta' sensitività għad-dawl (1.4%), raxx (0.9%), raxx bil-ponot (0.5%), raxx makulopapulari (0.5%), u eritema (0.5%) (ara sezzjoni 4.4). Ma kien hemm l-ebda reazzjoni tal-ġilda ta' Grad 4 jew Grad 5. Tliet (3) pazjenti (1.4%) waqqfu Zynlonta minhabba reazzjonijiet tal-ġilda ta' Grad 1-2, u l-ebda pazjent ma waqqaf Zynlonta minhabba reazzjoni severa tal-ġilda. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' reazzjonijiet ta' sensitività għad-dawl ta' Grad 3 kien ta' 32.0 jum u għal reazzjonijiet tal-ġilda ta' Grad 3 mhux sensitivi għad-dawl kien ta' 56.0 jum (ara sezzjoni 4.4).

Ġew irrappurtati reazzjonijiet tal-ġilda serji f'pazjenti ttrattati b'Zynlonta. Fi studji kliniċi b'Zynlonta, intużaw kortikosteroidi orali u topiċi u terapija kontra l-ħakk bħala trattament għal reazzjonijiet tal-ġilda (ara sezzjoni 4.4).

Testijiet tal-funzjoni tal-fwied

Kien hemm testijiet anormali tal-funzjoni tal-fwied ta' Grad ≥ 3 f' 19.5% tal-pazjenti, b'żieda fil- γ -glutamyltransferase (GGT) ta' Grad 3 jew 4 żdiedet fi 17.2% tal-pazjenti. Żieda fil-GGT irriżultat f' dewmien fid-doża, tnaqqis fid-doża, u twaqqif tat-trattament f' 17.7%, 3.3%, u 8.8% tal-pazjenti, rispettivament. Żieda fl-alanine aminotransferase ta' Grad 3 seħhet fi 2.8%, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm f' 1.4%, u żieda fl-aspartate aminotransferase f' 0.9% tal-pazjenti. Ġiet innotata żieda fil-bilirubina fid-demm fi 2.8% tal-pazjenti, b'żieda ta' Grad 3 sseħħ f' 1.4% tal-pazjenti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Għandhom jiġu applikati trattament sintomatiku u miżuri ta' kura ta' sostenn standard għall-ġestjoni ta' kwalunkwe tossiċità osservata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi u immunomodulatorji, sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati tal-mediċina u l-antikorpi, antikorpi monoklonali u konjugati tal-mediċina u l-antikorpi oħrajn, Kodiċi ATC: L01FX22

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Loncastuximab tesirine huwa konjugat ta' mediċina u antikorp (ADC, *antibody-drug conjugate*) immirat lejn CD19. L-antikorp monoklonali IgG1 kappa jehel mas-CD19 umana, proteina transmembrana espressa fuq il-wiċċ taċ-ċelluli ta' oriġini tan-nisel B. Il-komponent tal-molekula żgħira huwa SG3199, dimer ta' PBD u sustanza alkilanti.

Malli jehel ma' CD19, loncastuximab tesirine jiġi internalizzat imbagħad tiġi rilaxxata SG3199 permezz ta' qsim proteolitiku. L-SG3199 tehel max-xaqq żgħir tad-DNA u tiffurma interkonnessjonijiet bejn strands tad-DNA ċitotossiċi hafna, li sussegwentement jinduċu l-mewt taċ-ċelluli.

Effetti farmakodinamiċi

Esponiment oghla għal loncastuximab tesirine f'Ċiklu 1 kien assoċjat ma' effikaċja oghla fuq il-medda tad-doża ta' 0.015-0.2 mg/kg (0.1 sa 1.33 darbiet id-doża massima rakkomandata). Esponiment oghla għal loncastuximab tesirine fiċ-Ċiklu 1 kien assoċjat ma' inċidenza oghla ta' xi reazzjonijiet avversi ta' Grad ≥ 2 , inklużi reazzjonijiet tal-ġilda u tad-dwiefer, anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied u żieda fil- γ -glutamyltransferase.

Elettrofizijologija tal-qalb

Fid-doża terapewtika massima rakkomandata ta' 0.15 mg/kg matul iċ-Ċiklu 1 u iċ-Ċiklu 2, loncastuximab tesirine ma jikkawżax żidiet medji kbar (jiġifieri, ta' > 20 msec) fl-intervall QTc.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Zynlonta ġiet evalwata f' ADCT-402-201 (LOTIS-2), studju open-label bi grupp wieħed f' 145 pazjent adult b'limfoma taċ-ċelluli B kbira mifruxa (DLBCL) rikaduta jew refrattorja wara mill-inqas 2 korsijiet sistemiċi preċedenti. L-istudju eskluda pazjenti b'mard ta' volum kbir (definit b'ħala kwalunkwe tumor ta' ≥ 10 ċm fl-itwal dimensjoni), minħabba rata ta' rispons aktar baxxa, u limfoma attiva tas-sistema nervuża ċentrali. Il-pazjenti rċievew Zynlonta 0.15 mg/kg kull 3 ġimgħat għal 2 ċikli, imbagħad 0.075 mg/kg kull 3 ġimgħat għal ċikli sussegwenti. Il-pazjenti rċievew trattament għal sena, jew għal aktar jekk kienu qed jesperjenzaw benefiċċju kliniku, jew sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Fost il-145 pazjent li rċievew Zynlonta, in-numru medjan ta' ċikli kien 3 (medda ta' 1 sa 26), b'60% jirċievu tliet ċikli jew aktar u 34% jirċievu hames ċikli jew aktar. Tnax (12)-il pazjent irċievew trapjant ta' ċelluli staminali direttament wara t-trattament b'Zynlonta.

Mill-145 pazjent irreġistrati, l-età medjana kienet ta' 66 sena (medda ta' 23 sa 94) filwaqt li 14 % kellhom 75 sena 'l fuq, 59% kienu rġiel, u 94% kellhom status tal-prestazzjoni tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ta' 0 sa 1. Ir-razza kienet irrappurtata f'97% tal-pazjenti; minn dawn il-pazjenti, 90% kienu Bojod, 3% kienu Suwed, u 2% kienu Asjatiċi. Id-dijanjosi kienet DLBCL mhux speċifikata mod ieħor (NOS, *not otherwise specified*) fi 88% (inklużi 20% b'DLBCL minn limfoma ta' grad baxx) u limfoma taċ-ċelluli B ta' grad għoli f'7%. In-numru medjan ta' terapiji fil-passat kien ta' 3 (medda ta' 2 sa 7). 43% tal-pazjenti kienu rċievew 2 terapiji fil-passat filwaqt li 24% kienu rċievew 3 terapiji fil-passat u 32% kienu rċievew aktar minn 3 terapiji fil-passat. 63% tal-pazjenti kellhom mard refrattarju, 17% bi trapjant ta' ċelluli staminali preċedenti, u 9% b'terapija preċedenti biċ-ċelluli T tar-riċetturi ta' antiġeni kimeriċi (CAR, *chimeric antigen receptors*).

L-effikaċja ġiet evalwata abbażi tar-rata ta' rispons globali (ORR, *overall response rate*) kif ivvalutata minn Kumitat ta' Rieżami Indipendenti (IRC, *Independent Review Committee*) bl-użu tal-kriterji ta' Lugano 2014 (Tabella 3). Iż-żmien medjan ta' segwitu kien ta' 7.8 snin (medda ta' 0.3 sa 31).

Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'DLBCL rikaduta jew refrattorja

Parametru tal-effikaċja	Zynlonta N = 145
Rata ta' rispons globali skont I-IRC ^a , (CI ta' 95%)	48.3% (39.9, 56.7)
Rata ta' rispons shiħ (CI ta' 95%)	24.8% (18.0, 32.7)
Żmien medjan għar-rispons (medda), xhur	1.3 (1.1, 8.1)
Tul tar-rispons globali	N = 70
Medjan (CI ta' 95%), xhur	13.4 (6.9, NE)
CI = intervall ta' kunfidenza, NE = ma tistax tittiehed stima	
^a IRC = kumitat ta' riżiami indipendenti li juża l-kriterji ta' Lugano 2014	

Immunogeniċità

Bħal fil-każ tal-proteini terapewtiċi kollha, hemm potenzjal għal rispons immuni fil-pazjenti ttrattati b'loncastuximab tesirine. F'ADCT-402-201 (LOTIS-2), 0 minn 134 pazjent irriżultaw pożittivi għal antikorpi kontra loncastuximab tesirine wara t-trattament.

Popolazzjoni anzjana

Mill-145 pazjent b'limfoma taċ-ċelluli B kbira li rċevew Zynlonta fl-istudju ADCT-402-201 (LOTIS-2), 55% kellhom 65 sena jew aktar. Ma kienet osservata l-ebda differenza globali fis-sikurezza jew l-effettività bejn dawn il-pazjenti u pazjenti iżgħar.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Zynlonta f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' Limfoma mhux ta' Hodgkin taċ-ċelluli B (B-NHL) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-esponiment ta' loncastuximab tesirine fid-dożaġġ rakkomandat approvat f'Ċiklu 2 u fl-istat fiss huwa muri f'Tabella 4. Is- C_{max} ta' loncastuximab tesirine fl-istat fiss kien 39.0% aktar baxx mis- C_{max} wara t-tieni doża. Iż-żmien biex intlaħaq l-istat fiss kien bejn wieħed u ieħor 15-il ġimgħa.

Tabella 4: Parametri tal-esponiment għal loncastuximab tesirine

Żmien	C_{max} (ng/ml)	AUC_{tau} (ng • jum/ml)
Ċiklu 2	2795 (36.4%)	22 082 (46.0%)
Stat fiss	1705 (31.6%)	16 265 (34.9%)

C_{max} = Konċentrazzjoni massima fis-serum imbassra; AUC_{tau} = Erja taħt il-kurva tul l-intervall tad-dożaġġ.

Data ppreżentata bħala medja ġeometrika u koeffiċjent tal-varjazzjoni (%CV)

Assorbiment

Zynlonta jingħata bħala infużjoni ġol-vini. Ma twettaq l-ebda studju ta' għoti minn xi post ieħor.

Distribuzzjoni

Il-volum tad-distribuzzjoni medju ġeometriku (CV%) ta' loncastuximab tesirine kien ta' 7.14 (22.9%) L.

Studji In Vitro

SG3199 hija substrat tal-glikoproteina P (P-gp), iżda mhux substrat tal-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, *breast cancer resistance protein*), tal-poliipeptid tat-trasport tal-anjoni organiċi (OATP)1B1, OATP1B3, jew tat-trasportatur tal-katjoni organiċi (OCT)1.

SG3199 ma tinibixxix P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, it-trasportatur tal-anjoni organiċi (OAT)1, OAT3, OCT2, OCT1, il-proteina tal-estrużjoni antimikrobika (MATE)1, MATE2-K, jew il-pompa tal-esportazzjoni tal-imluħ biljari (BSEP, *bile salt export pump*) f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti ta' SG3199 mhux ikkonjugata.

Metaboliżmu/bijotrasformazzjoni

Il-porzjon tal-antikorpi monoklonali ta' loncastuximab tesirine huwa mistenni li jiġi metabolizzat f'peptidi żgħar permezz ta' mogħdijiet kataboliċi. Iċ-ċitotossina ta' molekula żgħira, SG3199, hija metabolizzata minn CYP3A4/5 *in vitro*.

Studji in vitro

Enzimi taċ-Ċitokromu P450 (CYP) SG3199 ma tinibixxix CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, jew CYP3A4/5 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti ta' SG3199 mhux ikkonjugata.

Eliminazzjoni

Il-medja ġeometrika (CV%) tat-tneħħija ta' loncastuximab tesirine naqset biż-żmien minn 0.34 L/jum (53.2%) wara doża waħda għal 0.26 L/jum (37.2%) fl-istat fiss. Il-half-life medja (devjazzjoni standard) ta' loncastuximab tesirine kienet ta' 15.8 (6.26) jiem fiċ-Ċiklu 1 u 20.5 (5.72) jiem fl-istat fiss.

Tneħħija

Il-mogħdijiet ewlenin ta' tneħħija ta' SG3199 ma ġewx studjati fil-bnedmin. *Data* miġbura f'mudell ta' annimal (far) turi tneħħija minima mill-kliewi. M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli.

Popolazzjonijiet speċifiċi

Ma ġew osservati l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' loncastuximab tesirine bbażati fuq l-età (20 - 94 sena), is-sess, ir-razza (Bojod vs Suwed), il-piż tal-ġisem (42.1 sa 160.5 kg), l-istatus tal-ECOG (0 sa 2) jew indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi (CLcr 30 sa < 90 ml/min bl-użu tal-ekwazzjoni Cockcroft-Gault).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

It-tneħħija ta' loncastuximab tesirine f'pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliewi (CLcr 30 sa < 90 ml/min bl-użu tal-ekwazzjoni Cockcroft-Gault) ma kinitx differenti b'mod sinifikanti minn pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi.

Għal SG3199, *data* miġbura f'mudell ta' annimal (far) turi tneħħija minima mill-kliewi. M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina totali $\leq$ ULN u AST $>$ ULN, jew bilirubina totali > 1 sa $1.5 \times$ ULN u kwalunkwe AST) jista' jżid l-esponiment għal SG3199 mhux ikkonjugata, iżda ma kien hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' loncastuximab tesirine.

Zynlonta ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever (bilirubin totali ta' $> 1.5 \times$ ULN u kwalunkwe AST).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Karċinoġeniċità

Ma sarux studji b'loncastuximab tesirine jew SG3199 dwar il-karċinoġeniċità.

Ġenotossiċità

SG3199 kienet ġenotossika f'test tal-mikronukleu *in vitro* u assaġġ tal-aberrazzjoni tal-kromożomi bl-użu ta' limfociti tal-bniedem permezz ta' mekkaniżmu klastoġeniku. Dawn ir-riżultati huma konsistenti mal-effett farmakoloġiku ta' SG3199 bħala aġent ta' interkonnessjoni kovalenti tad-DNA.

Ir-riżultati ta' assaġġ ta' mutazzjoni invertita batterika (it-test ta' Ames) ma kinux konklużivi minhabba ċ-ċitotossicità.

Tossicità riproduttiva

Ma sar l-ebda studju speċifikament fuq it-tossicità riproduttiva fl-animali b'loncastuximab tesirine.

Madankollu, il-komponent ċitotossiku ta' Zynlonta, SG3199, joħloq interkonnessjonijiet mad-DNA, huwa ġenotossiku, u huwa tossiku għal ċelluli li jinqasmu malajr, li jissuggerixxi li għandu l-potenzjal li jikkawża tossicità embriju-fetali.

Fertilità

Ma sarux studji dwar il-fertilità b'loncastuximab tesirine.

Ir-riżultati minn studji dwar it-tossicità minn dozi ripetuti bl-għoti ġol-vini ta' loncastuximab tesirine f'xadini cynomolgus jindikaw il-potenzjal għal indeboliment fil-funzjoni riproduttiva u l-fertilità tal-irġiel. L-għoti ta' loncastuximab tesirine lil xadini cynomolgus kull 3 ġimgħat b'0.6 mg/kg għal total ta' 2 dozi, jew kull 3 ġimgħat b'0.3 mg/kg għal 13-il ġimgħa għal total ta' 5 dozi rriżultat f'sejbiet avversi li kienu jinkludu tnaqqis fil-piż u/ jew id-daqs tat-testikoli u l-epididimi, atrofija tat-tubuli seminiferużi, deġenerazzjoni taċ-ċelluli ġerminali, u/jew kontenut imnaqqas tal-isperma fl-epididimi. Id-doża ta' 0.3 mg/kg fl-animali tirriżulta f'esponiment (AUC) ta' madwar 3 darbiet l-esponiment fid-doża massima rakkomandata għall-bniedem [MRHD, *maximum recommended human dose*] ta' 0.15 mg/kg. Is-sejbiet ma kinux riversibbli fi tmiem il-perjodu ta' rkupru ta' 12-il ġimgħa wara 4 jew 13-il ġimgħa ta' dożaġġ.

Tossicitajiet

Fi studji dwar it-tossicità minn dozi ripetuti f'xadini cynomolgus, l-għoti ġol-vini ta' loncastuximab tesirine kien assoċjat ma' tossicità tal-kliwi inkluża żieda fil-piż tal-kliwi u nefropatija b'infjammazzjoni u fibrozi riversibbli varjabbli.

Ġew osservati tebgħat suwed fuq il-ġilda potenzjalment relatati mal-fototossicità f'xadini cynomolgus u dawn baqgħu preżenti wara perjodu ta' 12-il ġimgħa mingħajr trattament.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-histidine
L-histidine monohydrochloride
Polysorbate 20 (E 432)
Sucrose

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

5 snin

Soluzzjoni rikostitwita

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandhomx ikunu itwal minn 4 sigħat fil-frigġ (2°C - 8°C) jew 4 sigħat f'temperatura tal-kamra (20°C - 25°C), ħlief jekk ir-rikostituzzjoni tkun saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati. L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita ntweriet għal sa 4 sigħat fil-frigġ (2°C - 8°C) jew 4 sigħat f'temperatura tal-kamra (20°C - 25°C).

Soluzzjoni dilwita

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni ppreparata għall-infużjoni għandha tintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa fil-frigġ (2°C - 8°C) jew 8 sigħat f'temperatura tal-kamra (20°C - 25°C), ħlief jekk id-dilwizzjoni tkun saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati. L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni ppreparata għall-infużjoni ntweriet għal sa 24 siegħa f'temperatura tal-kamra (20°C - 25°C).

Tużax il-prodott mediċinali jekk il-kundizzjonijiet tal-ħażna jaqbu l-limiti.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett (hġieg ċar tat-Tip 1) li jingħalaq b'tapp (lastku miksi bil-fluoropolymer), b'sigill tal-aluminju b'għatu flipoff tal-plastik li fih 10 mg loncastuximab tesirine. Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Prekawzjonijiet ġenerali

Zynlonta fih komponent ċitotossiku u għandu jingħata biss taħt is-supervizzjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' sustanzi ċitotossiċi. Għandhom jiġu użati proceduri għall-immaniġġar xieraq u r-rimi ta' prodotti mediċinali antineoplastiċi u ċitotossiċi.

Għandha tiġi segwita teknika asettika xierqa waqt l-immaniġġar ta' dan il-prodott mediċinali.

Il-prodott rikostitwit ma fih l-ebda preservattiv u huwa maħsub għal doża waħda biss.

Zynlonta jrid jiġi rikostitwit bl-użu ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet u dilwit f'borża ta' infużjoni ġol-vini li jkun fiha 5% glukozju qabel l-għoti.

Kemm is-soluzzjoni rikostitwita u s-soluzzjoni dilwita għall-infużjoni m'għandhomx jiġu ffrizati jew esposti għad-dawl tax-xemx dirett.

Kalkolu tad-doża

Ikkalkula d-doża totali (mg) meħtieġa abbażi tal-piż tal-pazjent u d-doża preskritta (ara sezzjoni 4.2).

- Jista' jkun meħtieġ aktar minn kunjett wieħed biex tinkiseb id-doża kkalkulata.

Rikostituzzjoni tat-trab għall-konċentrat

- Irrikostitwixxi kull kunjett ta' trab għall-konċentrat bi 2.2 ml ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet bil-fluss dirett lejn il-ħajt ta' ġewwa tal-kunjett biex tikseb konċentrazzjoni finali ta' 5 mg/ml.
- Ħawwad il-kunjett bil-mod sakemm it-trab jinhall kompletament. Theżżux.
- Spezzjona s-soluzzjoni rikostitwita għall-frak u għal tibdil fil-kulur. Is-soluzzjoni għandha tkun minn ċara sa kemxejn opalexxenti, minn bla kulur sa kemxejn safra. Tużax is-soluzzjoni rikostitwita jekk ikun hemm xi tibdil fil-kulur, jekk tkun imċajpra, jew jekk ikun fiha frak viżibbli.
- Armi l-kunjett mhux użat wara r-rikostituzzjoni jekk jinqabeż iż-żmien ta' hażna rrakkomandat.

Dilwizzjoni fil-borża tal-infużjoni ġol-vini

- Iġbed il-volum meħtieġ ta' soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett billi tuża siringa sterili. Armi kwalunkwe porzjoni mhux użata li jkun fadal fil-kunjett.
- Żid il-volum ta' doża kkalkulat ta' soluzzjoni rikostitwita ta' Zynlonta f'borża tal-infużjoni ġol-vini ta' 50 ml ta' **5% glukożju**.
- Hallat il-borża tal-infużjoni ġol-vini bil-mod billi taqleb il-borża bil-maqlub bil-mod. Theżżiżhiex.
- Ma għet osservata l-ebda inkompatibbiltà bejn Zynlonta u l-boroż tal-infużjoni ġol-vini b'materjali li jiġu f'kontatt mal-prodott tal-polyvinylchloride (PVC), polyolefin (PO), u PAB (kopolimeru ta' ethylene u propylene).
- Zynlonta għandu jingħata bl-użu ta' linja tal-infużjoni apposta mġhammra b'filtru fil-linja jew imqabbaq sterili, mhux piroġeniku, b'livell baxx ta' proteini (daqs tal-pori ta' 0.2 jew 0.22 mikrometru) u kateter.

Rimi

Zynlonta huwa għal użu ta' darba biss.

Kull fadal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1695/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Diċembru, 2022
Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Ottubru, 2025

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Norra Stationsgatan 93
113 64 Stockholm
L-Isvezja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Zynlonta f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-materjal għall-minimizzazzjoni tar-riskji ta' fototossicità, li jinkludi media tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspetti oħra tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Materjal addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskji huwa mmirat biex inaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività għad-dawl.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Zynlonta huwa fis-suq, kull professjonist tal-kura tas-saħħa li hu mistenni jagħti Zynlonta b'riċetta u l-pazjenti kollha li huma mistennija li jużaw Zynlonta jiġu pprovduti bil-materjal li ġej ta' minimizzazzjoni tar-riskji:

- **Kard ta' Twissija tal-Pazjent**
 - Kards ta' Twissija tal-Pazjent huma pprovduti lit-tobba li jiktbu r-riċetti għal Zynlonta biex jitqassmu lill-pazjenti li jkunu qed jirċievu Zynlonta (loncastuximab tesirine) għal limfoma taċ-ċelluli B kbira mifruxa (DLBCL) jew limfoma ta' ċelluli B ta' grad għoli (HGBL) rikaduta jew refrattarja.
 - Din il-kard għandha tingarr mill-pazjenti l-hin kollu u tipprovdi l-informazzjoni importanti tas-sigurtà li ġejja lill-pazjenti:
 - It-trattament b'Zynlonta jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività għad-dawl fil-pazjenti
 - Sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensittività għad-dawl
 - Istruzzjonijiet biex tevita l-esponiment għad-dawl tax-xemx dirett u indirett u biex tikkuntattja professjonist tal-kura tas-saħħa meta ssehh xi eruzzjoni tal-ġilda
 - Messaġġ ta' twissija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jittrattaw lill-pazjent fi kwalunkwe hin, inkluż f'kundizzjonijiet ta' emergenza, li l-pazjent qed juża Zynlonta

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tiġi kkonfermata l-effikaċja u s-sigurtà ta' loncastuximab tesirine fit-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċelluli B kbira mifruxa rikaduta jew refrattarja (DLBCL) u limfoma taċ-ċelluli B ta' grad għoli (HGBL), wara żewġ għażliet jew aktar ta' terapija sistemika, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati tal-istudju ADCT-402-311 (LOTIS 5), studju tal-Fażi 3 li jqabbel loncastuximab tesirine kkombinat ma' rituximab (Lonca R) kontra l-immunokimoterapija f'pazjenti b'DLBCL rikaduta jew refrattarja.	Q4/2027

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zynlonta 10 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
loncastuximab tesirine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 10 mg ta' loncastuximab tesirine.
Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ikun fih 5 mg ta' loncastuximab tesirine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Lista ta' eċċipjenti: L-histidine, L-histidine monohydrochloride, polysorbate 20 (E 432), sucrose
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.
Għal użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku
Theżżux.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-frigġ.

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

L-Isvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1695/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Zynlonta 10 mg trab għall-konċentrat
loncastuximab tesirine
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

IV wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10 mg

6. OHRAJN

Ċitotossiku

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Zynlonta 10 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni loncastuximab tesirine

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Zynlonta u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Zynlonta
3. Kif tingħata Zynlonta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Zynlonta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Zynlonta u għalxiex jintuża

Zynlonta hija mediċina kontra l-kanċer li fiha s-sustanza attiva loncastuximab tesirine.

Zynlonta jintuża għat-trattament fl-adulti b'ċertu tip ta' kanċer magħruf bħala **limfoma taċ-ċelluli B kbira mifruxa** (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) li:

- reġġet feġġet (rikaduta) wara żewġ trattamenti jew aktar, jew li
- ma rrispondietx għal trattament preċedenti (refrattorja).

Limfoma taċ-ċelluli B kbira mifruxa hija kanċer li jiżviluppa minn tip ta' ċellula bajda tad-demem magħrufa bħala limfoċiti B (magħrufa wkoll bħala ċelluli B).

Kellem lit-tabib jew lill-infermet tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Zynlonta jew għaliex qed tingħata riċetta għal din il-mediċina.

Kif jaħdem Zynlonta?

Loncastuximab tesirine jikkonsisti f'2 partijiet; antikorp (tip ta' proteina ddisinjata biex tagħraf u tehel ma' mira speċifika) u sustanza ċitotossika (mediċina li kapaċi toqtol iċ-ċelluli, inklużi ċ-ċelluli tal-kanċer). L-antikorp f'din il-mediċina huwa ddisinjat biex jehel ma' CD19, proteina li tinsab fuq il-wiċċ taċ-ċelluli B. Meta l-antikorp jehel ma' dawn iċ-ċelluli, inklużi ċ-ċelluli tal-kanċer, il-mediċina tidhol fiċ-ċelluli u toqtolhom.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Zynlonta

M'għandekx tingħata Zynlonta jekk inti allergiku għal loncastuximab tesirine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tieghek qabel tinghata Zynlonta jekk:

- ghandek **infezzjoni attiva** jew kellek wahda riċentement
- ghandek **problemi fil-fwied**; b'sintomi li jistgħu jinkludu li l-ġilda u l-ġhajnejn jidhru safranin (suffejra). It-tabib tieghek ser jimmonitorja għal effetti sekondarji waqt it-trattament.
- inti **tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija**. Zynlonta jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf tieghek (ara s-sezzjoni "Tqala, treddigh u fertilità" għal aktar informazzjoni).

Għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek immedjatament jekk ghandek kwalunkwe wieħed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin.

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet serji, inklużi infezzjonijiet li jistgħu jwasslu għall-mewt, seħħew f'persuni ttrattati b'Zynlonta. **Għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek immedjatament** jekk ghandek sinjali jew sintomi ta' infezzjoni godda jew li jaggravaw, li huma mnizzlin f'sezzjoni 4, taħt "Effetti sekondarji serji".

Żamma ta' fluwidi

Ġismek jista' jżomm wisq fluwidi waqt it-trattament b'Zynlonta. Dan jista' jkun serju. **Għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek immedjatament** jekk ghandek xi sinjali jew sintomi ta' żamma ta' fluwidi, li huma mnizzlin f'sezzjoni 4, taħt "Effetti sekondarji serji". It-tabib tieghek se jagħtik trattament xieraq għaż-żamma tal-fluwidi. Jekk ghandek nefha serja, it-tabib tieghek jista' jwaqqaf it-trattament sakemm in-nefha tonqos.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek minnufih jekk tiżdied fil-piż f'daqqa waqt it-trattament b'Zynlonta, ikollok nefha ġdida jew nefha li taggrava fil-wiċċ, fir-riglejn jew fil-ġogi tieghek (edema) jew sturdament (sintomu ta' pressjoni tad-demm baxxa). Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni msejja sindrome ta' tnixxija kapillari li tikkawża li d-demm joħroġ mill-vini żgħar għal ġismek.

Għadd baxx ta' ċelluli tad-demm (plejtlits, ċelluli ħomor tad-demm, u ċelluli bojod tad-demm) Livelli baxxi ta' ċerti ċelluli tad-demm (għadd baxx ta' ċelluli tad-demm) jista' jkun serju jew sever. It-tabib jew l-infermier tieghek jista' jimmonitorja l-għadd ta' ċelluli tad-demm tieghek matul it-trattament b'Zynlonta. **Għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek immedjatament** jekk ghandek xi sinjali u sintomi ta' infezzjoni, li huma mnizzlin f'sezzjoni 4, taħt "Effetti sekondarji serji". Għadd baxx ta' ċelluli tad-demm jista' jkun responsabbli għall-infezzjoni tieghek.

Reazzjonijiet tal-ġilda

Seħħew reazzjonijiet serji tal-ġilda f'persuni ttrattati b'Zynlonta. L-esponiment għad-dawl tax-xemx (inkluż minn ġol-ħġieġ jew it-twieqi tal-karozzi) jista' jikkawża ħruq qawwi mix-xemx. Huwa importanti li tuża prodotti għall-protezzjoni mix-xemx u tilbes ħwejjeġ xierqa biex tiżgura li ma tinharaqx. **Għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek immedjatament** jekk ikollok reazzjonijiet severi tal-ġilda godda jew li jaggravaw. Is-sinjali u s-sintomi huma mnizzlin f'sezzjoni 4, taħt "Effetti sekondarji possibbli".

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'għandhiex tinghata lil tfal jew żgħażaġ taħt l-età ta' 18-il sena. Dan għaliex m'hemm l-ebda informazzjoni dwar l-użu tagħha f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini ohra u Zynlonta

Għid lit-tabib tieghek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi **mediċini ohra**.

Kontraċezzjoni (irġiel u nisa)

In-nisa li jistgħu joħroġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'Zynlonta u għal mill-inqas 10 xhur wara l-aħħar doża.

Irgiel b'sieħba li jista' jkollhom it-tfal **għandhom jużaw kontraċettiv effettiv** waqt it-trattament b'Zynlonta u għal mill-inqas 7 xhur wara l-aħħar doża. Kellem lit-tabib tiegħek dwar il-kontraċezzjoni effettiva.

Tqala

Għandek tevita li tinqabad tqila waqt li tkun qed tieħu din il-medicina. **Għid lit-tabib tiegħek immedjatement** jekk toħroġ tqila jew taħseb li inti tqila waqt it-trattament b'Zynlonta. It-tabib tiegħek jista' jagħmillek test tat-tqala qabel ma tibda t-trattament b'Zynlonta.

Treddigh

Treddax waqt it-trattament, u għal 3 xhur wara l-aħħar doża. Mhux magħruf jekk Zynlonta jitneħħiex mill-halib tas-sider tal-bniedem.

Fertilità

Zynlonta **jista' jikkawża problemi bil-fertilità fl-irġiel**, li jistgħu jaffettwaw il-kapaċità tal-irġiel li jkollhom it-tfal. Tista' tieħu parir dwar kif tippreserva l-isperma qabel ma tibda t-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar informazzjoni.

Sewqan u thaddim ta' magni

Zynlonta m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk ikollok reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jew thossok għajjen, dgħajjed jew sturdut (ara sezzjoni 4) issuqx vetturi jew roti u tużax għodda jew magni qabel ma thossok aħjar. Ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni dwar l-effetti sekondarji.

Zynlonta fih polysorbates

Din il-medicina fiha 0.4 mg ta' polysorbate 20 f'kull kunjett, li hija ekwivalenti għal 0.2 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif tinghata Zynlonta

Zynlonta jinghata taht is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-għoti ta' dawn it-trattamenti. Jinghata **gol-vina** bhala drip (infużjoni) **fuq perjodu ta' 30 minuta**.

Id-doża ta' din il-medicina tiddependi fuq il-piż tal-gisem tiegħek. Id-doża normali tal-bidu hija ta' 0.15 mg għal kull kg ta' piż tal-gisem.

It-tabella t'hawn taht turi d-doża rakkomandata f'kull ċiklu ta' trattament.

Doża rakkomandata	Ċiklu
0.15 mg għal kull kg kull 21 jum	L-ewwel ċiklu
0.15 mg għal kull kg kull 21 jum	It-tieni ċiklu
0.075 mg għal kull kg kull 21 jum	Mit-tielet ċiklu 'l quddiem

It-tabib tiegħek jista' jnaqqaslek id-doża jekk ikollok effetti sekondarji serji.

It-tehid ta' dexamethasone ma' Zynlonta

Waqt it-trattament tiegħek b'Zynlonta se tinghata wkoll medicina oħra msejha dexamethasone biex tghin tnaqqas l-effetti sekondarji bhala riżultat tat-trattament.

Se tinghata 4 mg ta' dexamethasone jew mill-halq jew gol-vina darbtejn kuljum għal tlett ijiem, mill-gurnata ta' qabel ma tirċievi t-trattament b'Zynlonta.

Jekk ma tirċevix dexamethasone fil-gurnata ta' qabel it-trattament tiegħek, dan irid jinghata mill-inqas saġhtejn qabel ma tinghata Zynlonta.

Kemm spiss se tinghata Zynlonta

Zynlonta normalment jinghata kull 3 ġimgħat (f'jum 1 ta' ċiklu ta' 21 jum).

- It-tabib tiegħek se jagħtik mediċini qabel kull infużjoni biex inaqas iċ-ċans tiegħek li jkollok effetti sekondarji.
- It-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament tiegħek, idewwem it-trattament tiegħek, jew jibdel id-doża tiegħek ta' Zynlonta jekk ikollok effetti sekondarji severi (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli").
- It-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet tad-demem regolari biex jiċċekkja għal effetti sekondarji ta' Zynlonta.
- It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm għandek bżonn ċikli ta' trattament.

Jekk tinghata Zynlonta aktar milli suppost

Peress li l-infużjoni tinghatalek mit-tabib tiegħek jew minn persunal ieħor imħarreġ kif xieraq, doża eċċessiva mhijiex probabbli. Jekk bi żball tirċievi wisq mediċina, it-tabib tiegħek jimmonitorja u jagħtik trattament addizzjonali kif meħtieġ.

Jekk tinsa tiegħu doża ta' Zynlonta

Jekk taqbez doża ta' Zynlonta, din għandha tinghata mill-aktar fis possibbli. Jista' jkun li jkollok bżonn terġa' tiskeda d-doża ppjanata li jmiss biex tiżgura li tinghata 21 jum wara li tkun inghatat id-doża li qbiżt. L-intervall ta' 21 jum bejn id-doži għandu jinżamm.

Jekk tiegħaf tirċievi Zynlonta

M'għandekx twaqqaf it-terapija kmieni mingħajr ma l-ewwel titkellem mat-tabib tiegħek.

It-terapija għal-limfoma b'Zynlonta ġeneralment teħtieġ numru ta' infużjonijiet. In-numru ta' infużjonijiet li tirċievi jiddependi fuq kif tkun qed tirrispondi għat-trattament. Għalhekk, anke jekk tara s-sintomi tiegħek jitjiebu, għandek tkompli tiegħu Zynlonta sakemm it-tabib tiegħek jiddeċiedi li l-mediċina tiegħek għandha titwaqqaf. Jekk it-trattament jitwaqqaf kmieni wisq, is-sintomi tiegħek jistgħu jerġgħu jfegġu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Ġew irrappurtati l-effetti sekondarji li ġejjin b'din il-mediċina:

Effetti sekondarji serji

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet serji, inklużi infezzjonijiet li jistgħu jwasslu għall-mewt, seħħew f'persuni ttrattati b'Zynlonta. **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament** jekk tinnota kwalunkwe wieħed minn dawn is-sinjali u sintomi:

- deni
- tertir ta' bard
- sintomi jixbhu lill-influwenza (sogħla, gheja jew dgħufija, u wġiġh fl-ġisem)
- uġiġh ta' ras severa
- qatgħat jew barxiet ħomor, šhan, minfuhin, jew li jwegġgħu

Żamma ta' fluwidi

Ġismek jista' jżomm wisq fluwidi waqt it-trattament b'Zynlonta. Dan jista' jkun serju. Jista' jkollok nefha f'diversi partijiet ta' ġismek inklużi jdejek, saqajk (komuni ħafna) u żaqkek (komuni) jew madwar l-organi interni bħal qalbek (komuni) u l-pulmun tiegħek (komuni ħafna).

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe wieħed minn dawn is-sinjali u sintomi:

- ikollok uġiġ fis-sider (komuni)
- diffikultà biex tiegħu n-nifs (komuni ħafna)
- nefha fi kwalunkwe parti ta' ġismek (komuni ħafna)

Għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm ħomor

Għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm (komuni ħafna) jista' jkun serju jew sever. It-tabib jew l-infermier tiegħek jista' jimmonitorja l-għadd ta' ċelluli tad-demmm tiegħek matul it-trattament b'Zynlonta. **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement** jekk tinnota xi tbengil jew hrug ta' demm, jew kwalunkwe wieħed mis-sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet hawn fuq.

Reazzjonijiet tal-ġilda

Sehhew reazzjonijiet tal-ġilda (komuni) f'persuni ttrattati b'Zynlonta. Uħud minn dawn jistgħu jkunu serji. **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement** jekk ikollok reazzjonijiet severi tal-ġilda ġodda jew li jaggravaw, inkluż:

- sensitività għad-dawl tax-xemx inklużi reazzjonijiet jixbhu l-hruq mix-xemx bħal tqaxxir tal-ġilda u irritazzjoni wara esponiment għad-dawl
- raxx bil-ħakk
- infafet fuq il-ġilda
- irqajja' tal-ġilda aktar skuri
- irritazzjoni, nefha, uġiġ, u/jew ħsara fil-ġilda fis-sit tal-injezzjoni.

Effetti sekondarji oħra

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni

- gheja u ġilda pallida
- testijiet tad-demmm b'riżultati anormali li juru:
 - o livelli baxxi ta' newtrofili, tip ta' ċellula bajda tad-demmm li tiġġieled l-infezzjonijiet, kultant b'deni
 - o għadd baxx ta' plejtlits fid-demmm li jista' jwassal għal hrug ta' demm u tbengil
 - o problemi tal-fwied
- telf ta' aptit
- tħossok imdardar jew tirremeti
- dijarea
- uġiġ fl-istonku
- stitikezza
- ħmura tal-ġilda
- raxx
- ħakk.

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- infezzjoni tal-pulmun inkluż bronkite jew pulmonite
- infezzjoni severa fil-ġisem kollu (sepsis)
- infezzjoni fl-imnieher u fil-gerżuma
- raxx ikkaratterizzat minn żona ċatta u ħamra fuq il-ġilda li tkun miksija b'nefħiet żgħar
- uġiġ fil-muskoli
- uġiġ fil-gogi
- uġiġ fid-dahar u fl-għonq
- uġiġ fid-dirgħajn u r-riġlejn
- nuqqas ta' enerġija.

Mħux komuni: jistgħu jaffettwaw inqas minn persuna 1 minn kull 100

- ponot fuq il-ġilda mimlijin materja
- skumdità fir-riġel/driegħ
- skumdità fil-muskoli u fl-għadam
- infjammazzjoni tal-membrana madwar il-qalb.

Mhux maghruf: il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli

- vini qishom ħjut (vini miksura li jinsabu qrib is-superfiċje tal-ġilda)
- nfafet
- raxx li jikkonsisti f'infafet żgħar ħafna sa żgħar mimlijin bil-fluwidu
- tikek żgħar ħomor jew vjola li jidhru fuq il-ġilda, li ħafna drabi jibdwu fuq ir-riġlejn u li jistgħu jinfirxu bil-mod għal partijiet oħra tal-ġisem ġeneralment mingħajr uġiġħ, ħakk jew nefha assoċjati (vaskulopatija kollagenuża tal-ġilda)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispjazzjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżża f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Zynlonta

Zynlonta jinħażen mit-tabib u l-ispjazzjar fl-isptar jew fil-klinika fejn tiġi kkurat.

It-tabib, l-ispjazzjar jew l-infermier tiegħek huma responsabbli biex jaħżnu din il-medicina u jarmu kwalunkwe prodott mhux użat b'mod korrett. L-informazzjoni li ġejja hija maħsuba għall-professionisti tal-kura tas-saħħa.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunnett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Kemm is-soluzzjoni rikostitwita kif ukoll is-soluzzjoni dilwita għall-infużjoni m'għandhomx jiġu ffrizati jew esposti għad-dawl tax-xemx dirett.

Zynlonta hija medicina ċitotossika. Iridu jiġu segwiti l-proċeduri speċjali għall-immaniġġjar u r-rimi applikabbli.

It-tabib jew l-ispjazzjar tiegħek huma responsabbli biex jarmu kwalunkwe Zynlonta mhux użat b'mod korrett. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zynlonta

- **Is-sustanza attiva** hi loncastuximab tesirine. Kull kunnett fih 10 mg ta' loncastuximab tesirine. Wara r-rikostituzzjoni, kull ml ikun fih 5 mg ta' loncastuximab tesirine.
- **Is-sustanzi mhux attivi l-oħra** huma: L-histidine, L-histidine monohydrochloride, polysorbate 20 (E 432), sucrose (ara sezzjoni 2 'Zynlonta fih polysorbates').

Kif jidher Zynlonta u l-kontenut tal-pakkett

Din il-medicina hija trab lajofilizzat ta' lewn abjad għal abjad jagħti fl-isfar jew fil-griż, li jidher qisu kejk. Tiġi f'kunnett tal-ħġieġ u hija għal użu ta' darba biss. It-trab jeħtieġ li jiġi rikostwit u dilwit qabel l-infużjoni.

Kull pakkett fih kunnett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Norra Stationsgatan 93
113 64 Stockholm
L-Isvezja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser tagħgħorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Il-proċeduri għall-immaniġġjar u rimi kif suppost ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer għandhom jiġu kkunsidrati.

Rikostituzzjoni tat-trab għall-konċentrat

- Irrikostitwixxi kull kunjett ta' trab għall-konċentrat bi 2.2 ml ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet bil-fluss dirett lejn il-ħajt ta' ġewwa tal-kunjett biex tikseb konċentrazzjoni finali ta' 5 mg/ml.
- Ħawwad il-kunjett bil-mod sakemm it-trab jinhall kompletament. Theżżux.
- Spezzjona s-soluzzjoni rikostitwita għall-frak u għal tibdil fil-kulur. Is-soluzzjoni għandha tkun minn ċara sa kemxejn opalexxenti, minn bla kulur sa kemxejn safra. Tużax is-soluzzjoni rikostitwita jekk ikun hemm xi tibdil fil-kulur, jekk tkun imċajpra, jew jekk ikun fiha frak viżibbli.
- Armi l-kunjett mhux użat wara r-rikostituzzjoni jekk jinqabeż iż-żmien ta' hażna rrakkomandat.

Dilwizzjoni fil-borża tal-infużjoni ġol-vini

- Iġbed il-volum meħtieġ ta' soluzzjoni rikostitwita mill-kunjett billi tuża siringa sterili. Armi kwalunkwe porzjoni mhux użata li jkun fadal fil-kunjett.
- Żid il-volum ta' doża kkalkulat ta' soluzzjoni rikostitwita ta' Zynlonta f'borża tal-infużjoni ġol-vini ta' 50 ml ta' **5% glukożju**.
- Hallat il-borża tal-infużjoni ġol-vini bil-mod billi taqleb il-borża bil-maqlub bil-mod. Theżżiżhiex.
- Ma għet osservata l-ebda inkompatibbiltà bejn Zynlonta u l-boroż tal-infużjoni ġol-vini b'materjali li jiġu f'kuntatt mal-prodott tal-polyvinylchloride (PVC), polyolefin (PO), u PAB (kopolimeru ta' ethylene u propylene).

- Zynlonta għandu jingħata bl-użu ta' linja tal-infużjoni apposta mghammra b'filtru fil-linja jew imqabbaq sterili, mhux piroġeniku, b'livell baxx ta' proteini (daqs tal-pori ta' 0.2 jew 0.22 mikrometru) u kateter.

Soluzzjoni rikostitwita

Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandhomx ikunu itwal minn 4 sigħat fil-frigġ (2 °C - 8 °C) jew 4 sigħat f'temperatura tal-kamra (20 °C - 25 °C), hlief jekk ir-rikostituzzjoni tkun saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati. L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita ntweriet għal sa 4 sigħat fil-frigġ (2 °C - 8 °C) jew 4 sigħat f'temperatura tal-kamra (20 °C - 25 °C).

Soluzzjoni dilwita

Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni ppreparata għall-infużjoni għandha tintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa fil-frigġ (2 °C - 8 °C) jew 8 sigħat f'temperatura tal-kamra (20 °C - 25 °C), hlief jekk id-dilwizzjoni tkun saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati. L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni ppreparata għall-infużjoni ntweriet għal sa 24 siegħa f'temperatura tal-kamra (20 °C - 25 °C).

ANNESS IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal loncastuximab tesirine, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

B'konsiderazzjoni tad-*data* disponibbli dwar Vaskulopatija kollagenuża tal-ġilda minn provi kliniċi u l-letteratura li f'xi każijiet jinkludu relazzjoni temporali kompatibbli, u b'konsiderazzjoni ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawsibbli u reazzjonijiet avversi simili kkawżati minn konjugati oħra ta' antikorpi u mediċini, il PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn loncastuximab tesirine u Vaskulopatija kollagenuża tal-ġilda hija tal-inqas possibbiltà raġonevoli. Il PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom loncastuximab tesirine għandha tiġi emendata skont dan.

B'konsiderazzjoni tad-*data* disponibbli dwar is-Sindromu ta' Tnixxija Kapillari minn studji tossikoloġiċi u provi kliniċi, letteratura u rapporti spontanji li f'xi każijiet jinkludu relazzjoni temporali kompatibbli, u b'konsiderazzjoni ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawsibbli, il PRAC jikkunsidra li twissija dwar is-Sindromu ta' Tnixxija Kapillari possibbli għandha tiġi inkluda fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' loncastuximab tesirine sabiex titqajjem kuxjenza fost it-tobba kuranti u l-pazjenti dwar din il-kundizzjoni. Il PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom loncastuximab tesirine għandha tiġi emendata skont dan.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal loncastuximab tesirine is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom loncastuximab tesirine mhux mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.