

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Zynlonta 10 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg lonkastuksimab tesirina.

Po rekonstituciji vsebuje 1 ml 5 mg lonkastuksimab tesirina.

Lonkastuksimab tesirin je konjugat protitelesa, usmerjenega proti CD19, in alkilirajoče učinkovine, ki je sestavljen iz humaniziranega monoklonskega protitelesa IgG1 kapa, proizvedenega v celicah jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA ter konjugiranega na SG3199, alkilirajočo učinkovino citotoksični dimer pirolobenzodiazepina (PBD), prek s proteazo razgradljive povezave valin-alanin. SG3199, pritrjen na povezavo, ima oznako SG3249 in je znan tudi kot tesirin.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala zdravila Zynlonta vsebuje 0,4 mg (0,2 mg/ml) polisorbata 20.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat).

Bel do umazano bel liofiliziran prašek, ki je po videzu podoben pogači.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kot monoterapija je zdravilo Zynlonta indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim difuznim velikoceličnim limfomom B (DLBCL - diffuse large B-cell lymphoma) in limfomom celic B visoke stopnje (HGBL - high-grade B-cell lymphoma) po dveh ali več linijah sistemskega zdravljenja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Zynlonta se mora vedno dajati pod nadzorom zdravstvenega delavca, ki ima izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem onkoloških bolnikov.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Zynlonta je 0,15 mg/kg vsakih 21 dni v 2 ciklih, čemur sledijo cikli z 0,075 mg/kg vsakih 21 dni do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Predzdravljenje z deksametazonom

Če ni kontraindiciran, se daje 4 mg deksametazona peroralno ali intravensko dvakrat na dan 3 dni, začnši en dan pred dajanjem zdravila Zynlonta, da se ublažijo s pirolbenzodiazepinom (PBD) povezane toksičnosti. Če se dajanje deksametazona ne začne en dan pred dajanjem zdravila Zynlonta, se mora peroralno ali intravensko dajanje deksametazona začeti vsaj 2 uri pred dajanjem zdravila Zynlonta.

Zakasneni ali izpuščeni odmerki

Če se načrtovani odmerek zdravila Zynlonta izpusti, ga je treba dati takoj, ko je mogoče, in prilagoditi urnik dajanja, da se ohrani 21-dnevni interval med odmerki.

Prilagajanje odmerka

Za prilagajanje odmerka zaradi hematoloških in nehematoloških neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8) glejte preglednico 1 spodaj.

Preglednica 1: Prilagajanje odmerka zdravila Zynlonta zaradi hematoloških in nehematoloških neželenih učinkov

Neželeni učinki	Resnost	Prilagajanje odmerka
Hematološke neželene reakcije		
Nevtropenija (glejte poglavje 4.8)	Absolutno število nevtrofilcev manj kot $1 \times 10^9/l$	Prekinite dajanje zdravila Zynlonta, dokler se število nevtrofilcev ne povrne na $1 \times 10^9/l$ ali več.
Trombocitopenija (glejte poglavje 4.8)	Število trombocitov manj kot 50.000/ μl	Prekinite dajanje zdravila Zynlonta, dokler se število trombocitov ne povrne na 50.000/ μl ali več.
Nehematološke neželene reakcije		
Edem ali izliv (glejte poglavje 4.8)	Stopnja 2 ali višja	Prekinite dajanje zdravila Zynlonta, dokler se toksičnost ne zmanjša na stopnjo 1 ali manj.
Druge neželene reakcije (glejte poglavje 4.8)	Stopnja 3 ali višja	Prekinite dajanje zdravila Zynlonta, dokler se toksičnost ne zmanjša na stopnjo 1 ali manj.

Če se dajanje odmerka zakasni za več kot 3 tedne zaradi toksičnosti, povezane z zdravilom Zynlonta, je treba naslednje odmerke zmanjšati za 50 %. Če je zaradi toksičnosti treba zmanjšati odmerek po drugem odmerku 0,15 mg/kg (2. cikel), mora bolnik v 3. ciklu dobiti odmerek 0,075 mg/kg. Če se toksičnost ponovno pojavi po dveh zmanjšanih odmerka zaradi neželenega učinka, je treba razmisliti o trajni ukinitvi zdravila Zynlonta.

Starejši

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, prilagoditev odmerka zdravila Zynlonta ni potrebna (glejte poglavje 5.1).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagoditev odmerka zdravila Zynlonta ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Zdravila Zynlonta niso proučevali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CLcr 15 do 29 ml/min). Vpliv hude okvare ledvic in končne ledvične odpovedi s hemodializo ali brez nje na farmakokinetiko lonkastuksimab tesirina ni znan. Pri teh bolnikih je pri dajanju lonkastuksimab tesirina morda potrebno dodatno spremljanje glede neželenih učinkov.

Podatki za SG3199, zbrani na živalskem modelu (podgana), kažejo minimalno ledvično izločanje. Kliničnih podatkov ni na voljo.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin $\leq$ zgornje meje normalnih vrednosti (upper limit of normal - [ULN]) in aspartat aminotransferaza [AST] $>$ ULN ali celokupni bilirubin > 1 do $1,5 \times$ ULN in katera koli vrednost AST) se prilagoditev odmerka ne priporoča.

Zdravila Zynlonta niso proučevali pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin $> 1,5 \times$ ULN in katera koli vrednost AST).

Pri bolnikih z okvaro jeter se priporoča spremljanje glede neželenih učinkov.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost lonkastuksimab tesirina pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Zynlonta je za intravensko uporabo.

Infuzija se daje prek intravenske linije 30 minut.

Ekstravazacija zdravila Zynlonta je bila povezana z draženjem, otekanjem, bolečino in/ali poškodbami tkiva, ki so lahko hude (glejte poglavje 4.8). Mesto infundiranja je treba med dajanjem zdravila spremljati glede morebitne podkožne infiltracije.

Zdravilo Zynlonta se mora rekonstituirati in razredčiti z uporabo aseptične tehnike pod nadzorom zdravstvenega delavca. Za dajanje se mora uporabiti namenska infuzijska linija, opremljena s sterilnim nepirogenim linijskim ali dodatnim filtrom (velikost por 0,2 ali 0,22 mikrometra) z nizko vezavo beljakovin in katetrom.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokoivanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo vsebuje citotoksično sestavino, ki je kovalentno vezana na monoklonsko protitelo (glejte posebna navodila za ravnanje in shranjevanje v poglavju 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Izliv in edem

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zynlonta, so poročali o resnem izlivu in edemu (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede novih edemov ali izlivov oziroma poslabšanja obstoječih. Uporabo zdravila Zynlonta je treba prekiniti v primeru edema stopnje 2 ali višje, dokler toksičnost ne izzveni. Pri bolnikih, ki razvijejo simptome plevralnega ali perikardnega izliva, na primer pojav dispneje ali poslabšanje obstoječe dispneje, bolečine v prsih, in/ali ascitesa, kot sta oteklina v trebuhu ali napihnjenost. Treba je uvesti ustrezno zdravljenje edemov ali izlivov (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s poslabšanjem izlivov ali edemov, ki imajo znake in simptome povečanja telesne mase, hude

hipotenzije, hipoalbuminemije in/ali hemokoncentracije (s povečanimi vrednostmi hemoglobina/hematokrita itd.), je treba pomisliti na sindrom kapilarnega prepuščanja ter uvesti ustrezno zdravljenje.

Mielosupresija

Zdravljenje z zdravilom Zynlonta lahko povzroči resno ali hudo imunosupresijo, vključno z nevtropenijo, trombocitopenijo in anemijo (glejte poglavje 4.8).

Pred vsakim odmerkom zdravila Zynlonta je treba preveriti celotno krvno sliko. Zaradi citopenij so lahko potrebni pogostejše laboratorijsko spremljanje in/ali prekinitve, zmanjšanja odmerka ali ukinitve zdravljenja z zdravilom Zynlonta. Treba je razmisliti o profilaksi z dajanjem granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja, če je primerno (glejte poglavje 4.2).

Okužbe

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zynlonta, so poročali o okužbah s smrtnim izidom in resnih okužbah, vključno z oportunističnimi okužbami in sepso (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede kakršnega koli novega pojava ali poslabšanja znakov ali simptomov, skladnih z okužbo. Pri okužbah stopnje 3 ali 4 je treba zdravilo Zynlonta ukiniti, dokler okužba ne izzveni (glejte poglavje 4.2).

Fotosenzitivnost in kožne reakcije

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zynlonta, so poročali o resnih kožnih reakcijah. V kliničnih študijah z zdravilom Zynlonta so za zdravljenje kožnih reakcij uporabili peroralne in topikalne kortikosteroide in antipruritično zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede novega pojava ali poslabšanja kožnih reakcij, vključno s fotosenzitivnimi reakcijami. Zdravilo Zynlonta je treba v primeru hudih kožnih reakcij (stopnje 3) ukiniti do izzvenenja (glejte poglavje 4.2). Bolnikom je treba svetovati, da kar najbolj zmanjšajo ali preprečijo izpostavljenost neposredni naravni ali umetni sončni svetlobi, vključno z izpostavljenostjo prek steklenih oken. Bolnikom je treba naročiti, da morajo zaščititi kožo pred izpostavljenostjo sončni svetlobi, tako da nosijo oblačila, ki ščitijo pred soncem, in/ali uporabljajo varovalna sredstva za zaščito kože pred soncem. Če se pojavi kožna reakcija ali izpuščaj, je treba razmisliti o dermatološkem posvetu (glejte poglavje 5.3).

Embrio- fetalna toksičnost

Zdravilo Zynlonta lahko škoduje zarodku in plodu, če se da nosečnici, saj vsebuje genotoksično sestavino (SG3199), ki vpliva na celice med aktivno delitvijo.

Nosečnice je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Zynlonta in še 10 mesecev po zadnjem odmerku. Moškim s partnerkami v rodni dobi je treba svetovati, da uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Zynlonta in še vsaj 7 mesecev po zadnjem odmerku (glejte poglavje 4.6).

Plodnost

V predkliničnih študijah je bil lonkastuksimab tesirino povezan s testikularno toksičnostjo, torej bi lahko negativno vplival na moško reproduktivno funkcijo in plodnost (glejte poglavje 5.3).

Polisorbati

To zdravilo vsebuje 0,4 mg polisorbata 20 v viali, kar je enako 0,2 mg/ml.

Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z lonkastuksimab tesirinom, prostim tesirinom, SG3199 in povezanimi presnovki pri ljudeh niso izvedli.

Klinično pomembnih FK interakcij ni pričakovati (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z lonkastuksimab tesirinom in še vsaj 10 mesecev po zadnjem odmerku.

Moški

Zaradi genotoksičnega potenciala je treba moškim s partnerkami v rodni dobi svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z lonkastuksimab tesirinom in še vsaj 7 mesecev po zadnjem odmerku.

Nosečnost

Podatkov o uporabi lonkastuksimab tesirina pri nosečnicah ni. Študij razmnoževanje pri živalih z lonkastuksimab tesirinom niso izvedli. Zdravilo Zynlonta lahko škoduje zarodku in plodu, če se da nosečnici, saj vsebuje genotoksično sestavino (SG3199) in vpliva na celice med aktivno delitvijo. Zdravila Zynlonta ne uporabljajte pri nosečnicah, razen če možna korist za žensko odtehta možno tveganje za plod. Zdravila Zynlonta ne uporabljajte in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Pred uvedbo zdravila Zynlonta je priporočljivo narediti test nosečnosti.

Dojenje

Ni podatkov o prisotnosti lonkastuksimab tesirina ali SG3199 v materinem mleku ali vplivih na dojenega otroka ali tvorbo mleka. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Zynlonta in še vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih kažejo, da lahko lonkastuksimab tesirin vpliva na plodnost pri moških (glejte poglavje 5.3). Zato je treba moškim, ki se zdravijo s tem zdravilom, svetovati, da pred uvedbo zdravljenja razmislijo o shranitvi semena z zamrzovanjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zynlonta nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so pri bolnikih, ki so prejeli lonkastuksimab tesirin, poročali o utrujenosti, kar je treba upoštevati pri vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali pri lonkastuksimab tesirinu, so bili zvišana γ -glutamyltransferaza (35,8 %), nevtropenija (34,9 %), utrujenost (30,2 %), anemija (28,8 %), trombocitopenija (28,4 %), navzea (26,5 %), periferni edem (23,3 %) in izpuščaj (20,0 %). Hudi neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali ($\geq$ stopnje 3), so bili nevtropenija (24,2 %), zvišana γ -glutamyltransferaza (17,2 %), trombocitopenija (15,8 %), anemija (11,6 %) in okužbe (9,8 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki so bili febrilna nevtropenija (3,3 %), abdominalna bolečina, dispneja in plevralni izliv (vsak po 1,9 %). Ugotovili so, da je okužba pljuč neželeni učinek, povezan s smrtnim izidom (0,5 %).

Najpogostejši neželeni učinki, ki so privedli do prekinitve zdravljenja, so bili zvišana γ -glutamyltransferaza (8,8 %), periferni edem (2,8 %), trombocitopenija (1,9 %), plevralni in perikardni izliv (vsak po 1,4 %).

Pogostnost spremembe odmerka ali prekinitve zaradi neželenih učinkov je bila 47,4 %. Najpogostejši neželeni učinek, ki je vodil v zmanjšanje odmerka, je bila zvišana γ -glutamyltransferaza (3,3 %), najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili v zakasnitev dajanja odmerka, so bili zvišana γ -glutamyltransferaza (17,7 %), nevtropenija (11,2 %) in trombocitopenija (7,9 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnosti temeljijo na podatkih 215 bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim DLBCL, ki so dobili samo zdravilo Zynlonta prek intravenske infuzije v priporočenem začetnem odmerku (0,15 mg/kg) v dveh študijah monoterapije, od katerih je 145 bolnikov sodelovalo v ključni študiji 2. faze ADCT-402-201 (LOTIS-2), 70 bolnikov pa v študiji 1. faze (ADCT-402-101). Ti bolniki so bili izpostavljeni zdravilu Zynlonta v medianem času 45 dni (razpon od 1 dan do 569 dni).

Kjer ni navedeno drugače, pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na pogostnosti neželenih dogodkov iz vseh razlogov v kliničnih študijah, pri čemer lahko ima del dogodkov v okviru neželenih učinkov druge vzroke kot zdravilo v preskušanju, na primer bolezni, druga zdravila ali nepovezane vzroke.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih (SOC) po MedDRA in razvrščeni po naslednjih kategorijah pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Zynlonta pri odraslih bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim DLBCL

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana ^d
Infekcijske in parazitske bolezni		pljučnica ^a (vključno z okužbo pljuč), okužba zgornjih dihal, sepsa, okužba spodnjih dihal		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija, nevtropenija, trombocitopenija	febrilna nevtropenija		

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana^d
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	zastajanje tekočine	preobremenitev s tekočino	
Bolezni živčevja		letargija		
Srčne bolezni		perikardni izliv	perikarditis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	plevralni izliv, dispneja ^b			
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu ^c , driska, navzea, bruhanje, zaprtje	ascites		
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, srbenje, eritem	bulozni dermatitis, fotosenzitivne reakcije, otekel obraz, makulopapulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj, hiperpigmentacija kože	pustulozni izpuščaj	teleangiektazija, mehur, vezikularni izpuščaj, kožna kolagenska vaskulopatija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v vratu, bolečine v okončinah, bolečine v hrbtu, mišično skeletne bolečine, mialgija, mišično skeletne bolečine v prsnem košu	mišično-skeletno neudobje, neudobje v okončinah	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edem, utrujenost	obrazni edem, astenija, periferna oteklina, otekanje, nekardialna bolečina v prsih	generalizirani edem, edem	
Preiskave	zvišana γ -glutamilttransferaza, zvišana aspartat aminotransferaza, zvišana alanin aminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi			

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana ^d
^a neželeni učinki, povezani s stopnjo 5 ^b Dispneja vključuje dispnejo in dispnejo ob naporu. ^c Abdominalna bolečina vključuje abdominalno bolečino, abdominalno neugodje, bolečino v spodnjem abdomnu in bolečino v zgornjem abdomnu. ^d Te neželene učinke so ugotovili na podlagi poročil po začetku trženja zdravila Zynlonta. Ker gre za prostovoljno poročanje iz populacije negotove velikosti, ni mogoče vselej zanesljivo oceniti pogostnosti teh učinkov ali dokazati vzročne povezanosti z izpostavljenostjo zdravilu.				

Opis izbranih neželenih učinkov

Izliv in edem

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zynlonta, sta se pojavila resen izliv in edem. Edem in izliv stopnje ≥ 3 sta se pojavila pri 5,6 % bolnikov. Perikardni izliv stopnje 3 ali 4 se je pojavil pri 1,4 % bolnikov. Plevralni izliv stopnje 3 se je pojavil pri 2,8 % bolnikov, periferni edem in ascites stopnje 3 pri 1,4 % bolnikov, periferna oteklina stopnje 3 pa pri 0,5 % bolnikov (glejte poglavje 4.4). Izliv in edem sta privedla do ukinitve zdravljenja pri 5,1 % bolnikov. Dogodkov izliva ali edema s smrtnim izidom ni bilo. Mediani čas do pojava izliva stopnje ≥ 3 in edema je bil 115 dni oziroma 101 dan (glejte poglavje 4.4).

Mielosupresija

Zdravljenje z zdravilom Zynlonta lahko povzroči hudo mielosupresijo. Nevtropenija stopnje 3 ali 4 se je pojavila pri 24,2 % bolnikov, trombocitopenija stopnje 3 ali 4 pri 15,8 % bolnikov in anemija stopnje 3 ali 4 pri 11,6 %. Febrilna nevtropenija se je pojavila pri 3,3 % bolnikov (glejte poglavje 4.4). Trombocitopenija in nevtropenija sta privedli do ukinitve zdravljenja pri 1,9 % oziroma 0,5 % bolnikov. Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi anemije (glejte poglavje 4.4). Mediani čas do pojava nevtropenije, trombocitopenije in anemije stopnje 3 ali 4 je bil 36,0 dneva, 28,5 dneva oziroma 22,0 dneva (glejte poglavje 4.4).

Okužbe

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zynlonta, so se pojavile okužbe s smrtnim izidom in resne okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami in sepso. Okužbe stopnje ≥ 3 so se pojavile pri 9,8 % bolnikov, s povezano okužbo s smrtnim izidom pri 0,5 % bolnikov (glejte poglavje 4.4). Okužbe so privedle do ukinitve zdravljenja pri 0,9 % bolnikov.

Kožne reakcije

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zynlonta, so se pojavile hude kožne okužbe. Kožne reakcije stopnje 3 so se pojavile pri 3,7 % bolnikov in so zajemale fotosenzitivno reakcijo (1,4 %), izpuščaj (0,9 %), pustulozni izpuščaj (0,5 %), makulopapulozni izpuščaj (0,5 %) in eritem (0,5 %) (glejte poglavje 4.4). Kožnih reakcij stopnje 4 ali 5 ni bilo. Trije (3) bolniki (1,4 %) so prekinili zdravljenje z zdravilom Zynlonta zaradi kožnih reakcij stopnje 1-2, noben bolnik pa ni prekinil zdravljenja z zdravilom Zynlonta zaradi hude kožne reakcije. Mediani čas do pojava fotosenzitivnih reakcij stopnje 3 oziroma nefotosenzitivnih kožnih reakcij stopnje 3 je bil 32,0 dneva oziroma 56,0 dneva (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Zynlonta, so poročali o resnih kožnih reakcijah. V kliničnih študijah z zdravilom Zynlonta so za zdravljenje kožnih reakcij uporabili peroralne in topikalne kortikosteroide in antipruritično zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Testi delovanja jeter

Nenormalni izvidi testov delovanja jeter stopnje resnosti ≥ 3 so se pojavili pri 19,5 % bolnikov, pri čemer se je zvišana γ -glutamilttransferaza (GGT) stopnje 3 ali 4 pojavila pri 17,2 % bolnikov. Zvišanje GGT je privedlo do zakasnitve odmerka, zmanjšanja odmerka oziroma ukinitve zdravljenja pri 17,7 %, 3,3 % oziroma 8,8 % bolnikov. Zvišana alanin aminotransferaza stopnje 3 se je pojavila pri 2,8 % bolnikov, zvišana alkalna fosfataza v krvi pri 1,4 % bolnikov in zvišana aspartat

aminotransferaza pri 0,9 % bolnikov. Zvišan bilirubin v krvi so opazili pri 2,8 % bolnikov, stopnje 3 pri 1,4 % bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri vsaki opaženi toksičnosti je treba uvesti simptomatsko zdravljenje in standardne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, druga monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil. Oznaka ATC: L01FX22

Mehanizem delovanja

Lonkastuksimab tesirin je konjugat protitelesa in zdravila (antibody-drug conjugate – ADC), usmerjen proti CD19. Komponenta monoklonskega protitelesa IgG1 kapa se veže na humani CD19, ki je transmembranska beljakovina, izražena na površini celic z izvorom iz B-linije. Majhna molekularna komponenta je SG3199, ki je dimer PBD in alkilizirajoča učinkovina.

Po vezavi na CD19 se lonkastuksimab tesirin internalizira, čemur sledi sproščanje SG3199 s proteolitično cepitvijo. Sproščeni SG3199 se veže na ožji žleb DNA in povzroči visoko citotoksično premreženje verig DNA, kar povzroči celično smrt.

Farmakodinamični učinki

Večja izpostavljenost lonkastuksimab tesirinu v 1. ciklu je bila povezana z večjo učinkovitostjo v razponu odmerkov 0,015-0,2 mg/kg (0,1-kratnik do 1,33-kratnik največjega priporočenega odmerka). Večja izpostavljenost lonkastuksimab tesirinu v 1. ciklu je bila povezana z večjo incidenco nekaterih neželenih učinkov stopnje ≥ 2 , vključno z učinki na koži in nohtih, nenormalnimi testi delovanja jeter in zvišano γ -glutamyltransferazo.

Kardialna elektrofiziologija

Pri največjem priporočenem terapevtskem odmerku 0,15 mg/kg v 1. in 2. ciklu lonkastuksimab tesirin ni povzročil velikih povprečnih zvečanj (tj. > 20 msek.) v intervalu QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Zynlonta so ocenili v odprti študiji ADCT-402-201 (LOTIS-2) z enim krakom pri 145 odraslih bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim difuznim velikoceličnim limfomom B (DLBCL) po vsaj 2 predhodnih sistemskih shemah. Iz študije so bili izključeni bolniki z obsežno boleznijo (opredeljeno kot tumor z največjo dimenzijo ≥ 10 cm) zaradi manjše stopnje odziva in aktivnim limfomom osrednjega živčnega sistema. Bolniki so 2. cikla dobili 0,15 mg/kg zdravila Zynlonta vsake 3 tedne, v naslednjih ciklih pa 0,075 mg/kg vsake 3 tedne. Bolniki so zdravilo dobivali

1 leto ali več, če so od njega imeli klinično korist, oziroma do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Pri 145 bolnikih, ki so dobili zdravilo Zynlonta, je bilo mediano število ciklov 3 (razpon od 1 do 26), pri čemer je 60 % bolnikov dobilo tri ali več ciklov, 34 % bolnikov pa pet ali več ciklov. Dvanajst (12) bolnikov je neposredno po zdravljenju z zdravilom Zynlonta imelo presaditev matičnih celic.

Pri 145 vključenih bolnikih je bila mediana starost 66 let (razpon od 23 let do 94 let), pri čemer je bilo 14 % bolnikov starih 75 let ali več, 59 % bolnikov je bilo moškega spola, 94 % bolnikov pa je imelo status zmogljivosti po lestvici Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) od 0 do 1. O rasi so poročali pri 97 % bolnikov, od katerih je bilo 90 % bolnikov bele rase, 3 % bolnikov črne rase in 2 % azijske rase. Diagnoza je bila neopredeljeni (NOS - not otherwise specified) DLBCL pri 88 % bolnikov (vključno z 20 % bolnikov z DLBCL, nastalim iz limfoma nizke stopnje) ter limfom celic B visoke stopnje pri 7 % bolnikov. Mediano število predhodnih zdravljenj je bilo 3 (razpon od 2 do 7). 43 % bolnikov je dobilo 2 predhodni zdravljenji, 24 % bolnikov je dobilo 3 predhodna zdravljenja, 32 % bolnikov pa je dobilo več kot 3 predhodna zdravljenja. 63 % bolnikov je imelo neozdravljivo bolezen, 17 % bolnikov je že imelo presaditev matičnih celic, 9 % bolnikov pa je že dobilo zdravljenje z modificiranimi celicami T z izraženim himernim receptorjem za tumorske antigene (CAR - chimeric antigen receptor).

Učinkovitost so ocenili na podlagi stopnje celokupnega odziva (ORR - overall response rate) po oceni neodvisnega ocenjevalnega odbora (IRC - Independent Review Committee) po merilih Lugano 2014 (preglednica 3). Mediani čas spremljanja je bil 7,8 meseca (razpon 0,3 do 31).

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s ponovljenim ali neozdravljivim DLBCL

Parameter učinkovitosti	Zdravilo Zynlonta N = 145
Stopnja celokupnega odziva po IRC^a, (95-% IZ)	48,3 % (39,9; 56,7)
Stopnja popolnega odziva (95-% IZ)	24,8 % (18,0; 32,7)
Mediani čas do odziva (razpon), meseci	1,3 (1,1, 8,1)
Trajanje celokupnega odziva	N = 70
Mediana (95-% IZ), meseci	13,4 (6,9; NE)
IZ = interval zaupanja; NE = ni mogoče oceniti	
^a IRC = neodvisni ocenjevalni odbor, ki uporablja merila Lugano 2014	

Imunogenost

Kot velja za vse terapevtske beljakovine, obstaja možnost imunskega odziva tudi pri bolnikih, ki se zdravijo z lonkastuksimab tesirinom. V študiji ADCT-402-201 (LOTIS-2) je 0 bolnikov od 134 bolnikov imelo pozitiven rezultat testa na protitelesa proti lonkastuksimab tesirinu po zdravljenju.

Starejša populacija

Od 145 bolnikov z velikoceličnim limfomom B, ki so dobili zdravilo Zynlonta v študiji ADCT-402-201 (LOTIS-2), je bilo 55 % bolnikov starih 65 let ali več. Splošnih razlik v varnosti ali učinkovitosti med temi bolniki in mlajšimi bolniki niso opazili.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zynlonta za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju ne-Hodgkinovega limfoma

celic B (B-NHL - B-cell non-Hodgkin Lymphoma) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Izpostavljenost lonkastuksimab tesirinu pri odobrenem priporočenem odmerku v 2. ciklu in v stanju dinamičnega ravnovesja je prikazano v preglednici 4. Vrednost C_{max} lonkastuksimab tesirina v stanju dinamičnega ravnovesja je bila 39,0 % nižja od vrednosti C_{max} po drugem odmerku. Čas do vzpostavitve stanja dinamičnega ravnovesja je bil približno 15 tednov.

Preglednica 4: Parametri izpostavljenosti lonkastuksimab tesirinu

Čas	C_{max} (ng/ml)	AUC_{tau} (ng • dan/ml)
2. cikel	2.795 (36,4 %)	22.082 (46,0 %)
Stanje dinamičnega ravnovesja	1.705 (31,6 %)	16.265 (34,9 %)

C_{max} = največja predvidena koncentracija v serumu; AUC_{tau} = površina pod krivuljo v intervalu odmerjanja

Podatki so predstavljeni z geometrično sredino in koeficientom variacije (% KV).

Absorpcija

Zdravilo Zynlonta se daje z intravenskim infundiranjem. Študij z drugimi potmi uporabe niso izvedli.

Porazdelitev

Geometrična sredina (% KV) porazdelitvenega volumna lonkastuksimab tesirina je bila 7,14 (22,9 %) l.

Študije in vitro

SG3199 je substrat P-glikoproteina (P-gp), vendar ni substrat gena (BCRP - breast cancer resistance protein), organskih anionskih prenašalnih polipeptidov (OATP - organic anion-transporting polypeptide) 1B1 in OATP1B3 ali organskega kationskega prenašalca (OCT)1.

SG3199 ni zaviralec P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, organskih anionskih prenašalcev (OAT)1, OAT3, OCT2 in OCT1, beljakovin za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE)1 in MATE2-K ali črpalke za izločanje žolčnih soli (bile salt export pump – BSEP) pri klinično relevantnih koncentracijah nekonjugiranega SG3199.

Presnova/biotransformacija

Za komponento lonkastuksimab tesirina, ki je monoklonsko protitelo, se pričakuje, da se bo po katabolnih poteh presnovila v majhne peptide. Majhno molekulo citotoksin SG3199 *in vitro* presnavlja CYP3A4/5.

Študije in vitro

Encimi citokromi P450 (CYP): SG3199 ne zavira CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4/5 v klinično relevantnih koncentracijah nekonjugiranega SG3199.

Izločanje

Geometrična sredina (% KV) očistka lonkastuksimab tesirina se je s časom znižala z 0,34 l/dan (53,2 %) po enkratnem odmerku na 0,26 l/dan (37,2 %) v stanju dinamičnega ravnovesja. Povprečni (standardna deviacija) razpolovni čas lonkastuksimab tesirina je bil 15,8 (6,26) dneva v 1. ciklu in 20,5 (5,72) dneva v stanju dinamičnega ravnovesja.

Ekskrecija

Glavnih poti izločanja SG3199 pri ljudeh niso proučili. Podatki, zbrani na živalskem modelu (podgana), kažejo minimalno ledvično izločanje. Kliničnih podatkov ni na voljo.

Specifične populacije

Niso odkrili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki lonkastuksimab tesirina na podlagi starosti (20-94 let), spola, rase (bele v primerjavi s črno), telesne mase (42,1 do 160,5 kg), statusa po ECOG (0 do 2) ali blage do zmerne okvare ledvic (CLcr 30 do < 90 ml/min po Cockcroft-Gaultovi enačbi).

Bolniki z okvaro ledvic

Očistek lonkastuksimab tesirina pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (CLcr 30 do < 90 ml/min po Cockcroft-Gaultovi enačbi) se ni značilno razlikoval od očistka pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Podatki za SG3199, zbrani na živalskem modelu (podgana), kažejo minimalno ledvično izločanje. Kliničnih podatkov ni na voljo.

Bolniki z okvaro jeter

Blaga okvara jeter (celokupni bilirubin $\leq$ ULN in AST $>$ ULN ali celokupni bilirubin > 1 do $1,5 \times$ ULN in katera koli vrednost AST) lahko zviša izpostavljenost nekonjugiranemu SG3199, kar pa ni imelo klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko lonkastuksimab tesirina.

Zdravila Zynlonta niso proučevali pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin $> 1,5 \times$ ULN in katera koli vrednost AST).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

Študij kancerogenosti z lonkastuksimab tesirinom ali SG3199 niso izvedli.

Genotoksičnost

SG3199 je bil genotoksičen v analizi mikronukleusov *in vitro* ter študiji kromosomskih aberacij s humanimi limfociti, in sicer prek klastogenega mehanizma. Ti rezultati so skladni s farmakološkim delovanjem SG3199 kot učinkovine za kovalentno premreženje verig DNA. Rezultati analize reverzних mutacij pri bakterijah (Amesovega testa) so bili nedokončni zaradi citotoksičnosti.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Namenskih študij vpliva lonkastuksimab tesirina na razmnoževanje pri živalih niso izvedli.

Vendar pa SG3199, ki je citotoksična komponenta zdravila Zynlonta, povzroča premreženje verig DNA in je toksičen za hitro deleče se celice, kar kaže na potencial za embrio-fetalno toksičnost.

Plodnost

Študij plodnosti z lonkastuksimab tesirinom niso izvedli.

Rezultati študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih z intravenskim dajanjem lonkastuksimab tesirina pri opicah cynomolgus kažejo potencial za poslabšano reproduktivno funkcijo in plodnost pri samcih. Dajanje lonkastuksimab tesirina opicam cynomolgus vsake 3 tedne po 0,6 mg/kg s skupno 2 odmerkoma ali vsake 3 tedne po 0,3 mg/kg 13 tednov s skupno 5 odmerki je privedlo do neželenih učinkov, med katerimi so bili zmanjšana masa in/ali velikost mod in obmodka, atrofija semenskih kanalčkov, degeneracija germinalnih celic in/ali zmanjšana vsebnost spermijev v obmodku. Odmerek 0,3 mg/kg pri živalih povzroči izpostavljenost (AUC), ki je približno 3-kratnik izpostavljenosti pri največjem priporočenem odmerku pri ljudeh (MRHD - maximum recommended human dose) 0,15 mg/kg. Učinki niso bili reverzibilni ob koncu 12-tedenskega obdobja okrevanja po 4 tednih oziroma 13 tednih odmerjanja.

Toksičnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri opicah cynomolgus je bilo intravensko dajanje lonkastuksimab tesirina povezano s toksičnostjo za ledvice, vključno z zvečano maso ledvic in nefropatijo s spremenljivim reverzibilnim vnetjem in fibrozo.

Pri opicah cynomolgus so opazili črne madeže na koži, ki bi lahko bili povezani s fototoksičnostjo in so bili še vedno prisotni ob koncu 12-tedenskega obdobja brez zdravljenja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
L-histidinijev klorid monohidrat
polisorbat 20 (E 432)
saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati ali infundirati skupaj z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

5 let

Rekonstituirana raztopina

Z mikrobiološkega vidika velja, da je treba rekonstituirano raztopino uporabiti takoj. Če se raztopina ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik. Običajno se ne sme preseči 4 ur v hladilniku (2 °C-8 °C) ali 4 ur pri sobni temperaturi (20 °C-25 °C), razen če je rekonstitucija potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih. Kemična in fizična stabilnost rekonstituirane raztopine med uporabo je bila dokazana za do 4 ure v hladilniku (2 °C-8 °C) ali 4 ure pri sobni temperaturi (20 °C-25 °C).

Razredčena raztopina

Z mikrobiološkega vidika velja, da je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se raztopina ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik. Običajno se ne sme preseči 24 ur v hladilniku (2 °C-8 °C) ali 8 ur pri sobni temperaturi (20 °C-25 °C), razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih. Kemična

in fizična stabilnost pripravljene raztopine za infundiranje med uporabo je bila dokazana za do 24 ur pri sobni temperaturi (20 °C-25 °C).

Ne uporabite zdravila, če pogoji shranjevanja niso znotraj navedenih meja.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala (prozorno steklo tipa 1), zaprta z zamaškom (s fluoropolimerom prevlečena guma) z aluminijastim tesnilom s plastično snemljivo zaporko, ki vsebuje 10 mg lonkastuksimab tesirina. Pakiranje z eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošni varnostni ukrepi

Zdravilo Zynlonta vsebuje citotoksično komponento in se mora dajati pod nadzorom zdravnika, ki je izkušen v uporabi citotoksičnih zdravil. Treba je slediti smernicam za pravilno ravnanje z antineoplastičnimi in citotoksičnimi zdravili ter njihovo odlaganje.

Pri ravnanju s tem zdravilom je treba ves čas uporabljati ustrezno aseptično tehniko.

Rekonstituirano zdravilo ne vsebuje konzervansov in je namenjeno samo za enkratni odmerek.

Zdravilo Zynlonta se mora rekonstituirati s sterilno vodo za injekcije ter pred dajanjem razredčiti v vrečki za intravensko infundiranje, ki vsebuje 5-% glukozo.

Niti rekonstituirana raztopina niti razredčena raztopina za infundiranje ne sme zmrzniti ali biti izpostavljena neposredni sončni svetlobi.

Izračun odmerka

Izračunajte celotni potreben odmerek (mg) na podlagi bolnikove telesne mase in predpisanega odmerka (glejte poglavje 4.2).

- Za izračunani odmerek je lahko potrebna več kot ena viala.

Rekonstitucija praška za koncentrat

- Rekonstituirajte vsako vialo s praškom za koncentrat, tako da uporabite 2,2 ml sterilne vode za injekcije in tako dosežete končno koncentracijo 5 mg/ml, pri čemer usmerite curek proti notranji steni viala.
- Nežno vrtite vialo, dokler se prašek povsem ne raztopi. Ne stresajte.
- Preglejte rekonstituirano raztopino, da preverite, ali so prisotni delci ali spremembe barve. Raztopina bi morala biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do svetlo rumena. Ne uporabite, če ima rekonstituirana raztopina spremenjeno barvo, je motna ali pa vsebuje vidne delce.
- Če je priporočeni čas shranjevanja po rekonstituciji presežen, zavrzite neuporabljeno vialo.

Redčenje v vrečki za intravensko infuzijo

- S sterilno brizgo odzemeti potrebno količino rekonstituirane raztopine iz vial. Zavržite vse morebitne ostanke v viali.
- Dodajte izračunani volumen odmerka rekonstituirane raztopine zdravila Zynlonta v 50-ml vrečko za intravensko infuzijo, ki vsebuje **5-% glukozo**.
- Nežno zmešajte vsebino vrečke za intravensko infundiranje, tako da vrečko počasi obračate. Ne stresajte.
- Niso opazili inkompatibilnosti med zdravilom Zynlonta in vrečk za intravensko infuzijo, pri katerih pride zdravilo v stik s polivinilkloridom (PVC), poliolefinom (PO) in PAB (kopolimerom etilena in propilena).
- Za dajanje zdravila Zynlonta je treba uporabiti namensko infuzijsko linijo, opremljeno s sterilnim nepirogenim linijskim ali dodatnim filtrom (velikost por 0,2 ali 0,22 mikrometra) z nizko vezavo beljakovin in katetrom.

Odstranjevanje

Zdravilo Zynlonta je namenjeno za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1695/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. december 2022
Datum zadnjega podaljšanja: 24. oktober 2025

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVJE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO
PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila Zynlonta na trg se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki gradiva za zmanjševanje tveganja fototoksičnosti, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalno gradivo je namenjeno zmanjševanju tveganja fotosenzitivnih reakcij.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, kjer se trži zdravilo Zynlonta, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Zynlonta, in vsi bolniki, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo Zynlonta, prejeli naslednje izobraževalno gradivo:

- Opozorilna kartica za bolnika
 - Opozorilne kartice za bolnika prejmejo zdravniki, ki predpisujejo zdravilo Zynlonta, da jih razdelijo bolnikom, ki prejemajo zdravilo Zynlonta (lonkastuksimab tesirin) zaradi ponovljenega ali neodzivnega difuznega velikoceličnega limfoma B (DLBCL) ali limfoma celic B visoke stopnje (HGBL).
 - To kartico mora imeti bolnik vselej s sabo. Vsebuje naslednje ključne informacije o varnosti za bolnika:
 - Zdravljenje z zdravilom Zynlonta lahko pri bolnikih zveča tveganje za fotosenzitivne reakcije.
 - Znaki in simptomi fotosenzitivnih reakcij.
 - Navodila za izogibanje izpostavljenosti neposredni in posredni sončni svetlobi ter navodilo, da se je treba ob pojavu kakršnih koli težav s kožo obrniti na zdravstvenega delavca.
 - Opozorilno sporočilo za zdravstvene delavce, ki kadar koli zdravijo bolnika, vključno z nujnimi primeri, da bolnik uporablja zdravilo Zynlonta.

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev učinkovitosti in varnosti lonkastuksimab tesirina pri zdravljenju odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim difuznim velikoceličnim limfomom B (DLBCL) in limfomom celic B visoke stopnje (HGBL) po dveh ali več linijah sistemskega zdravljenja mora imetnik dovoljenja za promet predložiti rezultate študije ADCT-402-311 (LOTIS 5), ki je študija 3. faze za primerjavo lonkastuksimab tesirina v kombinaciji z rituksimabom (Lonca R) in imunokemoterapije pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim DLBCL.	Q4/2027

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Zynlonta 10 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
lonkastuksimab tesirin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 10 mg lonkastuksimab tesirina.
Po rekonstituciji vsebuje 1 ml 5 mg lonkastuksimab tesirina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Seznam pomožnih snovi: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 20 (E 432), saharoza
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

citotoksično
Ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1695/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
VIALA**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zynlonta 10 mg prašek za koncentrat
lonkastuksimab tesirin
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

i.v. po rekonstituciji in redčenju

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 mg

6. DRUGI PODATKI

citotoksično

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zynlonta 10 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje lonkastuksimab tesirin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden dobite to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zynlonta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Zynlonta
3. Kako boste dobili zdravilo Zynlonta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zynlonta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zynlonta in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zynlonta je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino, imenovano lonkastuksimab tesirin.

Zdravilo Zynlonta se uporablja pri odraslih za zdravljenje določene vrste raka, ki se imenuje **difuzni velikocelični limfom B (DLBCL)** in:

- se je vrnil po dveh ali več zdravljenjih (ponovljena bolezen) ali
- se ni odzval na prejšnje zdravljenje (neodzivna bolezen).

Difuzni velikocelični limfom B je rak, ki nastane iz vrste belih krvnih celic, imenovanih limfociti B ali B-celice.

Če imate vprašanja glede tega, kako zdravilo Zynlonta deluje ali zakaj vam je bilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Kako deluje zdravilo Zynlonta?

Lonkastuksimab tesirin je sestavljen iz dveh delov: protitelesa (to je vrsta beljakovine, ki je namenjena temu, da zazna specifično tarčo in se nanjo pritrdi) ter citotoksične učinkovine (zdravila, ki je sposobno ubiti celice, vključno z rakavimi celicami). Protitelo v tem zdravilu je narejeno tako, da se pritrdi na beljakovino CD19, ki jo najdemo na površini B celic. Ko se protitelo pritrdi na te celice (vključno z rakavimi celicami), vanje vstopi zdravilo in jih uniči.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Zynlonta

Ne smete dobiti zdravila Zynlonta, če ste alergični na lonkastuksimab tesirin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Zynlonta, če:

- imate ali ste pred kratkim imeli **aktivno okužbo**;
- imate **težave z jetri**; med simptomi je lahko tudi rumenkast videz kože in oči (zlatenica). Zdravnik vas bo med zdravljenjem spremljal glede morebitnih neželenih učinkov;
- ste **noseči ali načrtujete zanositev**. Zdravilo Zynlonta lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku (za več informacij glejte poglavje »Nosečnost, dojenje in plodnost«).

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih resnih neželenih učinkov.

Okužbe

Pri ljudeh, ki so se zdravili z zdravilom Zynlonta, so se pojavile resne okužbe, vključno z okužbami, ki lahko povzročijo smrt. **Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**, če se pri vas pojavijo ali poslabšajo znaki ali simptomi okužbe, ki so navedeni v poglavju 4 pod »Resni neželeni učinki«.

Zastajanje tekočine

Med zdravljenjem z zdravilom Zynlonta lahko pride do kopičenja tekočine v vašem telesu. To je lahko resen neželeni učinek. **Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**, če se pri vas pojavijo kakršni koli znaki ali simptomi zastajanja tekočine, ki so navedeni v poglavju 4 pod »Resni neželeni učinki«. Zdravnik bo poskrbel za ustrezno zdravljenje zastajanja tekočine. Če se pri vas pojavi resna oteklina, bo zdravnik morda prekinil zdravljenje do takrat, ko oteklina splahni.

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Zynlonta nenadoma poveča telesna masa, če se vam pojavi nova oteklina obraza, okončin ali sklepov (edem) ali omotica (simptom nizkega krvnega tlaka) oz. če se vam stanje poslabša. To so lahko simptomi bolezni, imenovane sindrom kapilarnega prepuščanja, ki povzroči uhajanje krvi iz majhnih krvnih žil v telo.

Nizko število krvnih celic (krvnih ploščic, rdečih krvničk in belih krvničk)

Nizke ravni nekaterih krvnih celic (nizko število krvnih celic) so lahko resne ali hude. Zdravnik ali medicinska sestra bosta med zdravljenjem z zdravilom Zynlonta spremljala število vaših krvnih celic.

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če se pri vas pojavijo kakršni koli znaki ali simptomi okužbe, ki so navedeni v poglavju 4 pod »Resni neželeni učinki«. Do okužbe lahko pride zaradi nizkega števila krvnih celic.

Kožne reakcije

Pri ljudeh, ki so se zdravili z zdravilom Zynlonta, so se pojavile resne kožne reakcije. Izpostavljenost sončni svetlobi (vključno s svetlobo, ki vstopi skozi okna ali avtomobilska stekla) lahko povzroči hude sončne opekline. Pomembno je, da uporabljate sredstva za zaščito kože pred soncem in primerna oblačila ter tako preprečite sončne opekline. **Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**, če se pri vas pojavijo ali poslabšajo hude kožne reakcije. Znaki in simptomi so navedeni v poglavju 4, pod »Možni neželeni učinki«.

Otroci in mladostniki

To zdravilo se ne sme dajati otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let. To je zato, ker ni podatkov o uporabi zdravila pri tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Zynlonta

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli **jemati katero koli drugo zdravilo**.

Kontracepcija (moški in ženske)

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Zynlonta in še 10 mesecev po zadnjem odmerku.

Moški s partnerkami v rodni dobi **morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo** med zdravljenjem z zdravilom Zynlonta in še 7 mesecev po zadnjem odmerku. O učinkoviti kontracepciji se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost

Če jemljete to zdravilo, **morate paziti, da ne zanosite. Takoj obvestite zdravnika**, če med zdravljenjem z zdravilom Zynlonta zanosite ali menite, da ste morda zanosili. Zdravnik bo morda naročil test nosečnosti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zynlonta.

Dojenje

Ne smete dojiti med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku. Ni znano, ali se zdravilo Zynlonta izloča v materino mleko.

Plodnost

Zdravilo Zynlonta **lahko povzroči težave s plodnostjo pri moških**, kar lahko vpliva na zmožnost zaploditi otroke. Z zdravnikom se lahko posvetujete glede tega, kako bi bilo mogoče shraniti seme, preden se začnete zdraviti. Za dodatne informacije se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zynlonta nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se pri vas pojavijo z infuzijo povezane reakcije ali če se počutite utrujene, slabotne ali omotične (glejte poglavje 4), ne smete voziti, kolesariti ali uporabljati orodij ali strojev, dokler se ne počutite bolje. Glejte poglavje 4 za več informacij o neželenih učinkih.

Zdravilo Zynlonta vsebuje polisorbate

To zdravilo vsebuje 0,4 mg polisorbata 20 v viali, kar je enako 0,2 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako boste dobili zdravilo Zynlonta

Zdravilo Zynlonta se daje pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z dajanjem takih zdravil. S kapalno infuzijo se daje **v žilo** (infundira) **v času 30 minut**.

Odmerek tega zdravila je odvisen od vaše telesne mase. Običajni začetni odmerek je 0,15 mg za vsak kilogram telesne mase.

V spodnji preglednici je prikazan priporočeni odmerek v vsakem ciklu zdravljenja.

Priporočeni odmerek	Cikel
0,15 mg na kg vsakih 21 dni	1. cikel
0,15 mg na kg vsakih 21 dni	2. cikel
0,075 mg na kg vsakih 21 dni	3. cikel in poznejši

Zdravnik bo morda zmanjšal odmerek, če se pri vas pojavijo neželeni učinki.

Jemanje deksametazona skupaj z zdravilom Zynlonta

Med zdravljenjem z zdravilom Zynlonta boste dobili tudi drugo zdravilo, ki se imenuje deksametazon in pomaga zmanjšati neželene učinke zaradi zdravljenja.

Tri dni boste dvakrat na dan dobili 4 mg deksametazona peroralno ali v žilo, začeni en dan pred tistim, ko boste dobili zdravilo Zynlonta.

Če ne dobite deksametazona en dan pred zdravljenjem, ga morate dobiti vsaj 2 uri, preden dobite zdravilo Zynlonta.

Kako pogosto boste dobivali zdravilo Zynlonta

Zdravilo Zynlonta se ponavadi daje vsake 3 tedne (1. dan 21-dnevnega cikla).

- Zdravnik vam bo pred vsako infuzijo dal zdravila, ki zmanjšujejo verjetnost za neželene učinke.
- Zdravnik bo morda prekinil ali zakasnil vaše zdravljenje ali pa spremenil vaš odmerek zdravila Zynlonta, če boste imeli hude neželene učinke (glejte poglavje 4 Možni neželeni učinki).
- Zdravnik bo redno kontroliral vašo kri glede znakov morebitnih neželenih učinkov zdravila Zynlonta.
- Zdravnik bo odločil, koliko ciklov zdravljenja potrebujete.

Če ste dobili večji odmerek zdravila Zynlonta, kot bi smeli

Ker vam bo infuzijo dal zdravnik ali drug ustrezno usposobljen zdravstveni delavec, je možnost prevelikega odmerjanja zelo majhna. Če nehotе dobite preveč zdravila, vas bo zdravnik spremljal in po potrebi uvedel dodatno zdravljenje.

Če izpustite odmerek zdravila Zynlonta

Če izpustite odmerek zdravila Zynlonta, ga morate dobiti, takoj ko je mogoče. Morda boste morali spremeniti urnik prejema naslednjega načrtovanega odmerka, zato da ga boste prejeli 21 dni po prejemu izpuščenega odmerka. Treba je ohraniti 21-dnevni interval med odmerki.

Če ste prenehali dobivati zdravilo Zynlonta

Ne prenehajte z zdravljenjem predčasno, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Zdravljenje limfoma z zdravilom Zynlonta običajno zahteva več infuzij zdravila. Število infuzij, ki jih dobite, je odvisno od tega, kako se odzivате na zdravljenje. Zato morate dobivati zdravilo Zynlonta, tudi če opazite izboljšanje simptomov, dokler zdravnik ne naroči, da je treba z zdravljenjem prenehati. Če z zdravljenjem prežgodaj prenehate, se lahko vaši simptomi vrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri tem zdravilu so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Resni neželeni učinki

Okužbe

Pri ljudeh, ki so se zdravili z zdravilom Zynlonta, so se pojavile resne okužbe, vključno z okužbami, ki lahko povzročijo smrt. **Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**, če opazite katerega koli od naslednjih znakov in simptomov:

- zvišana telesna temperatura;
- mrzlica;
- gripi podobni simptomi (kašelj, utrujenost ali šibkost ter bolečine v telesu);
- hud glavobol;
- ureznine ali opraskanine, ki so rdeče, tople, otekale ali boleče.

Zastajanje tekočine

Med zdravljenjem z zdravilom Zynlonta lahko pride do kopičenja tekočine v vašem telesu. To je lahko resen neželeni učinek. Oteklina se lahko pojavi v različnih delih telesa, vključno z vašimi dlanmi, stopali (zelo pogosti) in trebuhom (pogosti) ali okoli notranjih organov, na primer vašega srca (pogosti) in pljuč (zelo pogosti).

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli od naslednjih znakov in simptomov:

- bolečina v prsih (pogosti);
- težave z dihanjem (zelo pogosti);
- otekanje v katerem koli delu vašega telesa (zelo pogosti).

Nizko število krvnih celic

Nizko število krvnih celic (zelo pogosto) je lahko resno ali hudo. Zdravnik ali medicinska sestra bosta med zdravljenjem z zdravilom Zynlonta spremljala število vaših krvnih celic. **Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**, če opazite kakršne koli modrice ali krvavitev ali katerega koli od zgoraj navedenih znakov in simptomov okužbe.

Kožne reakcije

Pri ljudeh, ki so se zdravili z zdravilom Zynlonta, so se pojavile resne reakcije (pogosti). Nekatere od njih so lahko resne. **Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**, če se pri vas pojavijo ali poslabšajo hude kožne reakcije, med drugim:

- občutljivost na sončno svetlobo, vključno z reakcijami, ki so podobne sončnim opeklinam, kot sta luščenje in draženje kože po izpostavljenosti svetlobi;
- srbeč izpuščaj;
- mehurji na koži;
- temnejše lise na koži;
- draženje, otekanje, bolečina in/ali poškodbe kože na mestu injiciranja.

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb

- utrujenost in bleda koža;
- nenormalni rezultati krvnih testov, ki kažejo:
 - o majhno število nevtrofilcev, ki so vrsta krvnih celic, ki se borijo proti okužbam; včasih hkrati z zvišano telesno temperaturo;
 - o majhno število krvnih ploščic (trombocitov), kar lahko privede do krvavitev in modric;
 - o težave z jetri;
- slab apetit;
- bruhanje ali slabost s siljenjem na bruhanje;
- driska;
- bolečine v želodcu;
- zaprtje;
- rdečina na koži;
- izpuščaj;
- srbenje.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb

- okužba pljuč, vključno z bronhitisom ali pljučnico;
- huda okužba, ki prizadene celo telo (sepsa);
- okužba nosu in grla;
- izpuščaj, za katerega je značilno plosko, rdeče območje na koži, ki ga pokrivajo majhne, izbočene bulice;
- bolečine v mišicah;
- bolečine v sklepih;
- bolečine v hrbtu in vratu;
- bolečine v rokah in nogah;
- pomanjkanje energije.

Občasni: pojavijo se lahko pri manj kot 1 od 100 oseb

- izbočene, gnojne bulice na koži;
- neugodje v okončinah;
- neugodje v mišicah in kosteh;
- vnetje membrane okoli srca.

Neznana: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- razširjene žilice (poškodovane majhne krvne žile blizu površja kože);

- mehurji;
- izpuščaj z zelo majhnimi do majhnimi mehurji, napolnjenimi s tekočino.
- majhni rdeči ali vijolični madeži na koži, ki se običajno začnejo pojavljati na nogah in se lahko počasi razširijo na druge dele telesa, običajno brez pridružene bolečine, srbečice ali otekline (kožna kolagenska vaskulopatija);

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zynlonta

Zdravilo Zynlonta bo zdravnik ali farmacevt shranil v bolnišnici ali kliniki, kjer se zdravite zaradi raka.

Za pravilno shranjevanje zdravila in odstranjevanje neuporabljenega zdravila je odgovoren zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra. Naslednje informacije so namenjene zdravstvenemu osebju.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Niti rekonstituirana raztopina niti razredčena raztopina za infundiranje ne sme zmrzniti ali biti izpostavljena neposredni sončni svetlobi.

Zdravilo Zynlonta je citotoksično zdravilo. Treba je ravnati skladno z veljavnimi posebnimi postopki za ravnanje z zdravilom in odstranjevanje zdravila.

Zdravnik ali farmacevt bosta odgovorna za pravilno odstranjevanje morebitnega neuporabljenega zdravila Zynlonta. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zynlonta

- **Učinkovina** je lonkastuksimab tesirin. Ena viala vsebuje 10 mg lonkastuksimab tesirina. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml 5 mg lonkastuksimab tesirina.
- **Druge sestavine** zdravila so: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 20 (E 432), saharoza (glejte poglavje 2 "Zdravilo Zynlonta vsebuje polisorbate").

Izgled zdravila Zynlonta in vsebina pakiranja

To zdravilo je bel do umazano bel prašek, ki je po videzu podoben pogači. Zdravilo je v stekleni viali in je samo za enkratno uporabo. Prašek je treba pred infuzijo rekonstituirati in razredčiti.

Eno pakiranje vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Treba je upoštevati smernice za pravilno ravnanje z onkološkimi zdravili in njihovo odlaganje:

Rekonstitucija praška za koncentrat

- Rekonstituirajte vsako vialo s praškom za koncentrat, tako da uporabite 2,2 ml sterilne vode za injekcije in tako dosežete končno koncentracijo 5 mg/ml, pri čemer usmerite curek proti notranji steni viala.
- Nežno vrtite vialo, dokler se prašek povsem ne raztopi. Ne stresajte.
- Preglejte rekonstituirano raztopino, da preverite, ali so prisotni delci ali spremembe barve. Raztopina bi morala biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do svetlo rumena. Ne uporabite, če ima rekonstituirana raztopina spremenjeno barvo, je motna ali pa vsebuje vidne delce.
- Če je priporočeni čas shranjevanja po rekonstituciji presežen, zavržite neuporabljeno vialo.

Redčenje v vrečki za intravensko infuzijo

- S sterilno brizgo odzemeti potrebno količino rekonstituirane raztopine iz viala. Zavržite vse morebitne ostanke v viali.
- Dodajte izračunani volumen odmerka rekonstituirane raztopine zdravila Zynlonta v 50-ml vrečko za intravensko infuzijo, ki vsebuje **5-% glukozo**.
- Nežno zmešajte vsebino vrečke za intravensko infundiranje, tako da vrečko počasi obračate. Ne stresajte.
- Niso opazili inkompatibilnosti med zdravilom Zynlonta in vrečk za intravensko infuzijo, pri katerih pride zdravilo v stik s polivinilkloridom (PVC), poliolefinom (PO) in PAB (kopolimerom etilena in propilena).
- Za dajanje zdravila Zynlonta je treba uporabiti namensko infuzijsko linijo, opremljeno s sterilnim nepirogenim linijskim ali dodatnim filtrom (velikost por 0,2 ali 0,22 mikrometra) z nizko vezavo beljakovin in katetrom.

Rekonstituirana raztopina

Z mikrobiološkega vidika velja, da je treba rekonstituirano raztopino uporabiti takoj. Če se raztopina ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik. Običajno se ne sme preseči 4 ur v hladilniku (2 °C-8 °C) ali 4 ur pri sobni temperaturi (20 °C-25 °C), razen če je rekonstitucija potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih. Kemična in fizična stabilnost rekonstituirane raztopine med uporabo je bila dokazana za do 4 ure v hladilniku (2 °C-8 °C) ali 4 ure pri sobni temperaturi (20 °C-25 °C).

Razredčena raztopina

Z mikrobiološkega vidika velja, da je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se raztopina ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik. Običajno se ne sme preseči 24 ur v hladilniku (2 °C-8 °C) ali 8 ur pri sobni temperaturi (20 °C-25 °C), razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih. Kemična in fizična stabilnost pripravljene raztopine za infundiranje med uporabo je bila dokazana za do 24 ur pri sobni temperaturi (20 °C-25 °C).

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za lonkastuksimab tesirin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o kožni kolagenski vaskulopatiji iz kliničnih preskušanj in literature, vključno z nekaj primeri združljive časovne povezave, in glede na verjetni mehanizem delovanja in podobne neželene učinke, ki jih povzročajo drugi konjugati protiteles in zdravil, odbor PRAC meni, da obstaja vsaj razumna možnost vzročne povezave med lonkastuksimab tesirinom in kožno kolagensko vaskulopatijo. Odbor PRAC je zaključil, da je treba skladno s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo lonkastuksimab tesirin.

Glede na razpoložljive podatke o sindromu kapilarnega prepuščanja iz toksikoloških študij in kliničnih preskušanj, literature in spontanah poročil, vključno z nekaj primeri združljive časovne povezave, in glede na verjetni mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da je treba v informacije o zdravilu za lonkastuksimab tesirin vključiti opozorilo z namenom ozaveščanja lečečih zdravnikov in bolnikov o tej bolezni. Odbor PRAC je zaključil, da je treba skladno s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo lonkastuksimab tesirin.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja z splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za lonkastuksimab tesirin odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) lonkastuksimab tesirin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.