

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zynlonta 10 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 10 mg лонкастуксимаб тезириин (*loncastuximab tesirine*).

След реконституиране всеки ml съдържа 5 mg лонкастуксимаб тезириин.

Лонкастуксимаб тезириин е конюгат на CD19-насочено антитяло и алкилиращо средство, състоящ се от хуманизирано IgG1 капа моноклонално антитяло, произведено чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчник на китайски хамстер, конюгирано със SG3199, пиролобензодиазепин (PBD) димер – цитотоксично алкилиращо средство, посредством разцепващ се чрез протеаза валин-аланин линкер. Свързаният с линкера SG3199 е определен като SG3249, известен също като тезириин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бял до почти бял лиофилизиран прах, който изглежда като компактна маса.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zynlonta като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом (*diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL*) и високостепенен В-клетъчен лимфом (*high-grade B-cell lymphoma, HGBL*) след две или повече линии на системна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Zynlonta трябва да се прилага само под контрола на медицински специалист с опит в диагностиката и лечението на пациенти с ракови заболявания.

Дозировка

Препоръчителната доза Zynlonta е 0,15 mg/kg на всеки 21 дни за 2 цикъла, а след това 0,075 mg/kg на всеки 21 дни за последващите цикли до прогресия или неприемлива токсичност.

Премедикация с дексаметазон

Освен ако не е противопоказано, дексаметазон 4 mg трябва да се прилага перорално или интравенозно два пъти дневно за 3 дни, като се започне от деня преди прилагането на Zynlonta,

за да се намали свързаната с пиролобензодиазепин (PBD) токсичност. Ако приложението на дексаметазон не започне в деня преди Zynlonta, трябва да се започне перорално или интравенозно приложение на дексаметазон най-малко 2 часа преди приложението на Zynlonta.

Отложени или пропуснати дози

Ако бъде пропусната планирана доза Zynlonta, тя трябва да бъде приложена възможно най-скоро и графикът на приложение трябва да бъде променен така, че да се запази 21-дневен интервал между дозите.

Модификация на дозата

За модификация на дозата при хематологични и нехематологични нежелани реакции (вж. точка 4.8), вижте таблица 1 по-долу.

Таблица 1: Модификация на дозата Zynlonta при хематологични и нехематологични нежелани реакции

Нежелани реакции	Тежест	Модификация на дозата
Хематологични нежелани реакции		
Неутропения (вж. точка 4.8)	Абсолютен брой неутрофили, по-нисък от $1 \times 10^9/l$	Спрете приложението на Zynlonta, до възстановяване на броя на неутрофилите до $1 \times 10^9/l$ или по-висок
Тромбоцитопения (вж. точка 4.8)	Брой на тромбоцитите, по-нисък от $50\,000/\mu l$	Спрете приложението на Zynlonta, до възстановяване на броя на тромбоцитите до $50\,000/\mu l$ или по-висок
Нехематологични нежелани реакции		
Едем или ефузия (вж. точка 4.8)	Степен 2 или по-висока	Спрете приложението на Zynlonta до отзвучаване на токсичността до степен 1 или по-ниска степен
Други нежелани реакции (вж. точка 4.8)	Степен 3 или по-висока	Спрете приложението на Zynlonta до отзвучаване на токсичността до степен 1 или по-ниска степен

Ако приложението на дозата се забави с повече от 3 седмици поради свързана със Zynlonta токсичност, последващите дози трябва да бъдат намалени с 50%. Ако токсичността налага намаляване на дозата след втората доза $0,15\text{ mg/kg}$ (Цикъл 2), пациентът трябва да получи доза $0,075\text{ mg/kg}$ за Цикъл 3.

При повторна поява на токсичност след две намалявания на дозата след нежелана реакция трябва да се помисли за окончателно спиране на Zynlonta.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата Zynlonta при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.1).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата Zynlonta при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Zynlonta не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (CL_{cr} 15 до 29 ml/min). Ефектът от тежка степен на бъбречно увреждане и терминален стадий на бъбречна болест, със или без хемодиализа, върху фармакокинетиката на лонкастуксимаб тезириин е неизвестен. Когато лонкастуксимаб тезириин се прилага при такива пациенти, може да е основателно да се провежда допълнително наблюдение за нежелани реакции.

За SG3199 данните събрани от животински модел (плъх) показват минимална бъбречна екскреция. Липсват клинични данни.

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане (общ билирубин \leq горна граница на нормата [ГГН] и аспартат аминотрансфераза [AST] $>$ ГГН или общ билирубин > 1 до $1,5 \times$ ГГН и каквато и да е стойност на AST).

Zynlonta не е проучван при пациенти с умерено или тежка степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $> 1,5 \times$ ГГН и каквато и да е стойност на AST).

При пациенти с чернодробно увреждане се препоръчва наблюдение за нежелани реакции.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на лонкастуксимаб теизирин при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Zynlonta е предназначен за интравенозно приложение.

Инфузията се прилага в продължение на 30 минути чрез интравенозна система.

Екстравазацията на Zynlonta се свързва с дразнене, подуване, болка и/или тъканно увреждане, което може да бъде тежко (вж. точка 4.8). По време на приложението на лекарствения продукт, мястото на инфузията трябва да се наблюдава за възможна подкожна инфилтрация.

Zynlonta трябва да се реконституира и разрежда, като се прилага асептична техника, под наблюдението на медицински специалист. Той трябва да се прилага, като се използва специално предназначена за целта инфузионна система, снабдена със стерилен, апирогенен, вграден или добавен филтър с ниска степен на свързване с протеини (с размер на порите 0,2 или 0,22 микрометра) и катетър.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Този лекарствен продукт съдържа цитотоксичен компонент, който е ковалентно свързан с моноклоналното антитяло (вж. специалните указания за процедурите за работа и изхвърляне в точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Ефузия и едем

При пациенти, лекувани със Zynlonta, са съобщавани тежки реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за нов или влошаващ се едем или ефузия. При степен 2 или по-висока степен едем или ефузия приложението на Zynlonta трябва да се спре до отзвучаване на токсичността. При пациенти, които развият плеврална ефузия или перикардна ефузия, като нова или влошена диспнея, гръдна болка, и/или асцит, като отичане в областта на корема и подуване, трябва да се помисли за провеждане на образна диагностика. Трябва да се започне подходящо медицинско лечение за едем и ефузи (вж. точка 4.2).

Миелосупресия

Лечението със Zynlonta може да причини сериозна или тежка миелосупресия, включително неутропения, тромбоцитопения и анемия (вж. точка 4.8).

Пълната кръвна картина трябва да се проверява преди всяка доза Zynlonta. Цитопениите може да налагат по-често лабораторно наблюдение и/или прекъсване, намаляване на дозата или преустановяване на приложението на Zynlonta. Ако е нужно, трябва да се обмисли профилактично приложение на гранулоцит-колониостимулиращ фактор (вж. точка 4.2).

Инфекции

При пациенти, лекувани със Zynlonta, са съобщавани летални и сериозни инфекции, включително опортюнистични инфекции (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за всякакви нови или влошаващи се признаци или симптоми, съответстващи на инфекция. При инфекция степен 3 или 4 приложението на Zynlonta трябва да се спре до отзвучаване на инфекцията (вж. точка 4.2).

Фоточувствителност и кожни реакции

При пациенти, лекувани със Zynlonta, са съобщавани сериозни кожни реакции. За лечение на кожни реакции при клинични проучвания на Zynlonta са използвани перорални и локални кортикостероиди и антипруритна терапия (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за нови или влошаващи се кожни реакции, включително реакции на фоточувствителност. При тежки (степен 3) кожни реакции, приложението на Zynlonta трябва да се спре до отзвучаването им (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да намалят до минимум излагането на пряка естествена или изкуствена слънчева светлина, включително излагане на слънчева светлина през стъклата на прозорците. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да предпазват кожата си от излагане на слънчева светлина, като носят слънцезащитно облекло и/или използват слънцезащитни продукти. Ако се развие кожна реакция или обрив, трябва да се обмисли дерматологична консултация (вж. точка 5.3).

Ембриофетална токсичност

При приложение при бременна жена Zynlonta може да причини ембриофетално увреждане, тъй като съдържа генотоксично съединение (SG3199), което влияе на активното делене на клетките.

Бременните жени трябва да бъдат съветвани относно потенциалния риск за плода. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението със Zynlonta и в продължение на 10 месеца след последната доза. Мъжете с партньорки с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението със Zynlonta и в продължение на 7 месеца след последната доза (вж. точка 4.6).

Фертилитет

В неклинични проучвания лонкастуксимаб тезири се свързва с тестикуларна токсичност, така че той може да увреди мъжката репродуктивна функция и фертилитет (вж. точка 5.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията при хора за лонкастуксимаб тезири, свободен тезири, SG3199 и свързаните с тях метаболити.

Не се очакват клинично значими фармакокинетични взаимодействия (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението с лонкастуксимаб тезири и в продължение на най-малко 10 месеца след последната доза.

Мъже

Поради потенциала за генотоксичност, мъжете с партньорки с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението с лонкастуксимаб тезири и в продължение на най-малко 7 месеца след последната доза.

Бременност

Липсват данни от употребата на лонкастуксимаб тезири при бременни жени. Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с лонкастуксимаб тезири. При приложение при бременна жена Zynlonta може да причини ембриофетална токсичност, тъй като съдържа генотоксично съединение (SG3199) и влияе на активното делене на клетките. Zynlonta не се препоръчва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за жената не оправдава потенциалния риск за плода. Zynlonta не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Преди започване на Zynlonta се препоръчва да се направи тест за бременност.

Кърмене

Липсват данни при хора за наличието на лонкастуксимаб тезири или SG3199 в кърмата, ефектите върху кърмачето или образуването на кърма. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение със Zynlonta и в продължение на най-малко 3 месеца след последната доза.

Фертилитет

Въз основа на резултатите от проучванията при животни лонкастуксимаб тезири може да увреди мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3). Следователно мъжете, лекувани с това лекарство, трябва да бъдат съветвани да помислят за консервиране и съхраняване на семенни проби преди започване на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Zynlonta не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. При пациенти, приемащи лонкастуксимаб тезири, обаче е съобщавана умора и това трябва да се взема под внимание при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при лонкастуксимаб теизрин са повишена γ -глутамил трансфераза (35,8%), неутропения (34,9%), умора (30,2%), анемия (28,8%), тромбоцитопения (28,4%), гадене (26,5%), периферен едем (23,3%) и обрив (20,0%). Най-честите тежки нежелани реакции (\geq степен 3) са неутропения (24,2%), повишена γ -глутамил трансфераза (17,2%), тромбоцитопения (15,8%), анемия (11,6%) и инфекции (9,8%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са фебрилна неутропения (3,3%), коремна болка, диспнея и плеврална ефузия (1,9% всяка). Белодробна инфекция е идентифицирана като нежелана реакция, свързана с летален изход (0,5%).

Най-честите нежелани реакции, водещи до прекъсване на лечението, са повишена γ -глутамил трансфераза (8,8%), периферен едем (2,8%), тромбоцитопения (1,9%), плеврална и перикардна ефузия (1,4% всяка).

Честотата на модификация на дозата или прекъсване поради нежелани реакции е 47,4%. Най-честата нежелана реакция, водеща до намаляване на дозата, е повишена γ -глутамил трансфераза (3,3%), а най-честите нежелани реакции, водещи до отлагане на дозата са повишена γ -глутамил трансфераза (17,7%), неутропения (11,2%) и тромбоцитопения (7,9%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите на нежеланите реакции се базират на данните от 215 пациенти с рецидивирал или рефрактерен DLBCL, които са получавали само Zynlonta под формата на интравенозна инфузия при препоръчителната начална доза (0,15 mg/kg) в две проучвания за монотерапия. От тях 145 пациенти са участвали в основното проучване фаза 2 ADCT 402-201 (LOTIS-2), а 70 пациенти са участвали в проучването фаза 1 (ADCT-402-101). На тези пациенти е прилаган Zynlonta за период с медиана 45 дни (между 1 и 569 дни).

Освен ако не е посочено друго, честотата на нежеланите реакции се основава на честотата на нежеланите реакции по каквато и да е причина в клиничните проучвания, като за дял от събитията за дадена нежелана реакция може да е имало други причини, различни от лекарствения продукт, като например заболяването, други лекарствени продукти или несвързани причини.

Нежеланите реакции са представени според MedDRA по системо-органи класове (СОК) и са класифицирани по честота като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка от групите по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени за Zynlonta при възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен DLBCL

MedDRA SOC	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации		Пневмония ^a (включва белодробна инфекция) Инфекция на горните дихателни пътища Инфекция на долните дихателни пътища	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия Неутропения Тромбоцитопения	Фебрилна неутропения	
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Задържане на течности	Претоварване с течности
Нарушения на нервната система		Летаргия	
Сърдечни нарушения		Перикарден излив	Перикардит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Плеврален излив Диспнея ^b		
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка ^b Диария Гадене Повръщане Запек	Асцит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Прурит Еритем	Реакция на фоточувствителност Макулопапулозен обрив Хиперпигментация на кожата Сърбящ обрив Оток на лицето Булозен дерматит	Пустулозен обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка във врата Болка в крайниците Болка в гърба Мускулно-скелетна болка Миалгия Мускулно-скелетна гръдна болка	Мускулно-скелетен дискомфорт Дискомфорт в крайниците
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен едем Умора	Лицев едем Астения Периферен оток Оток Гръдна болка от несърдечен произход	Генерализиран едем Едем

MedDRA SOC	Много чести	Чести	Нечести
Изследвания	Повишена γ-глутамил трансфераза Повишена аспаргат аминотрансфераза Повишена аланин аминотрансфераза Повишена алкална фосфатаза в кръвта		
^a Степен 5 свързани нежелани реакции ^b Диспнея включва диспнея и диспнея при усилие ^b Коремна болка включва коремна болка, коремна дискомфорт, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема			

Описание на избрани нежелани реакции

Ефузия и едем

Пациенти, лекувани със Zynlonta, са получили серозна ефузия и едем. Степен ≥ 3 едем и ефузия са получили 5,6% от пациентите. Степен 3 или 4 перикардна ефузия са получили 1,4% от пациентите. Степен 3 плеврална ефузия са получили 2,8%, степен 3 периферен едем и асцит са получили 1,4%, за всяка от реакциите, а степен 3 периферен оток са получили 0,5% от пациентите (вж. точка 4.4). Ефузия и едем са довели до преустановяване на лечението при 5,1% от пациентите. Не е имало летални събития на ефузия или едем. Медианата на времето до началото за степен ≥ 3 ефузия и едем е било съответно 115 дни и 101 дни (вж. точка 4.4).

Миелосупресия

Лечението със Zynlonta може да причини тежка миелосупресия. Степен 3 или 4 неутропения са получили 24,2%, степен 3 или 4 тромбоцитопения са получили 15,8%, а степен 3 или 4 анемия са получили 11,6% от пациентите. Фебрилна неутропения са получили 3,3% от пациентите (вж. точка 4.4). Тромбоцитопения и неутропения са довели до преустановяване на лечението съответно при 1,9% и 0,5% от пациентите. Нито един пациент не е преустановил лечение поради анемия (вж. точка 4.4). Медианата на времето до началото за степен 3 или 4 неутропения, тромбоцитопения и анемия е било съответно 36,0 дни, 28,5 дни и 22,0 дни (вж. Точка 4.4).

Инфекции

Пациенти, лекувани със Zynlonta, са получили летални и сериозни инфекции, включително опортюнистични инфекции. Степен ≥ 3 инфекции са получили 9,8% от пациентите, като свързана с лечението летална инфекция са получили 0,5% от пациентите (вж. точка 4.4). Инфекции са довели до преустановяване на лечението при 0,9% от пациентите.

Кожни реакции

Пациенти, лекувани със Zynlonta, са получавали тежки кожни реакции. Степен 3 кожни реакции са получили 3,7% и те са включвали реакция на фоточувствителност (1,4%),₂ обрив (0,9%), пустулозен обрив (0,5%), макулопапулозен обрив (0,5%) и еритем (0,5%) (вж. точка 4.4). Не е имало степен 4 или степен 5 кожни реакции. Трима (3) пациенти (1,4%) са преустановили Zynlonta поради степен 1-2 кожни реакции и нито един пациент не е преустановил Zynlonta поради тежка кожна реакция. Медианата на времето до началото за степен 3 реакции на фоточувствителност е било 32,0 дни, а за степен 3 кожни реакции, несвързани с фоточувствителност, е било 56,0 дни (вж. Точка 4.4).

При пациенти, лекувани със Zynlonta, са съобщавани сериозни кожни реакции. За лечение на кожни реакции при клинични проучвания на Zynlonta са използвани перорални и локални кортикостероиди и антипруритна терапия (вж. Точка 4.4).

Чернодробни функционални показатели

Отклонения в чернодробните функционални показатели с тежест степен ≥ 3 са получили 19,5% от пациентите, степен 3 или 4 повишена γ -глутамил трансфераза (GGT) при 17,2% от пациентите. Повишената GGT е довела до отлагане на дозата, намаляване на дозата и спиране на лечението съответно при 17,7%, 3,3% и 8,8% от пациентите. Степен 3 повишена аланин аминотрансфераза се наблюдава при 2,8%, повишена алкална фосфатаза в кръвта при 1,4% и повишена аспартат аминотрансфераза при 0,9% от пациентите. Повишен билирубин в кръвта е установен при 2,8% от пациентите, като степен 3 се наблюдава при 1,4% от пациентите.

Постмаркетингов опит

Следните нежелани реакции са идентифицирани при постмаркетинговата употреба на Zynlonta. Тъй като тези реакции са съобщавани доброволно от група с неопределен размер, не винаги е възможно достоверно да се изчисли тяхната честота или да се установи причинно-следствената им връзка с експозицията на лекарството.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: телеангиектазия, мехури, везикулозен обрив (с неизвестна честота).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

За овладяване на наблюдавана токсичност трябва да се приложат симптоматично лечение и стандартните поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, други моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, АТС код: L01FX22

Механизъм на действие

Лонкастуксимаб теизин е конюгат антитяло-лекарство (ADC), насочен срещу CD19. Компонентът IgG1 капа моноклонално антитяло се свързва с човешкия CD19, трансмембранен протеин, екскретиран по повърхността на клетки с произход от В-клетъчната линия. Малкият молекулен компонент е SG3199, PBD димер, алкилиращо средство.

След свързване с CD19 лонкастуксимаб теизин се интернализира, след което, чрез протеолитичното разцепване, се освобождава SG3199. Освободеният SG3199 се свързва с малката извивка на ДНК и образува силно цитотоксични ДНК вътреверижни кръстосани връзки, като впоследствие индуцира клетъчна смърт.

Фармакодинамични ефекти

По-високата експозиция на лонкастуксимаб теизрин в Цикъл 1 се свързва с по-висока ефикасност при дозов диапазон 0,015-0,2 mg/kg (0,1 до 1,33 пъти максималната препоръчителна доза). По-високата експозиция на лонкастуксимаб теизрин в Цикъл 1 се свързва с по-висока честота на някои степен ≥ 2 нежелани реакции, включително кожни реакции и реакции на ноктите, отклонения в чернодробните функционални показатели и повишена γ -глутамил трансфераза.

Сърдечна електрофизиология

При максималната препоръчителна терапевтична доза 0,15 mg/kg по време на Цикъл 1 и Цикъл 2 лонкастуксимаб теизрин не причинява голямо средно удължаване (напр. > 20 msec) на QTc интервала.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Zynlonta е оценена в ADCT-402-201 (LOTIS-2), открито, еднорупово проучване при 145 възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL) след най-малко 2 предишни системни режима. Проучването е изключвало пациенти с масивно заболяване (дефинирано като какъвто и да е тумор с размер ≥ 10 cm в най-голямата си дължина), поради по-ниска степен на отговор, както и с активен лимфом на централната нервна система. Пациентите са получавали Zynlonta 0,15 mg/kg на всеки 3 седмици за 2 цикъла, а след това 0,075 mg/kg на всеки 3 седмици за следващите цикли. Пациентите са получавали лечение в продължение на 1 година или по-дълго, ако са имали клинична полза или до прогресия или неприемлива токсичност.

При 145 пациенти, получавали Zynlonta, медианата на броя цикли е бил 3 (между 1 и 26), като 60% са получили 3 или повече цикъла, а 34% са получили 5 или повече цикъла. На дванадесет (12) пациенти е била направена трансплантация на стволови клетки веднага след лечение със Zynlonta.

При 145 включени в изпитването пациенти, медианата на възрастта е била 66 години (между 23 и 94), а 14% са били на 75 или повече години, 59% са били мъже, а 94% са били с функционален статус 0 до 1 по скалата на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG). При 97% от пациентите е съобщена расова принадлежност. От тези пациенти 90% са били от бялата раса, 3% са били чернокожи, а 2% са били азиатци. Диагнозата е била неуточнен по друг начин (NOS) DLBCL при 88% (включително 20% с DLBCL от нискостепенен лимфом) и високостепенен В-клетъчен лимфом при 7%. Медианата на броя предишни терапии е била 3 (между 2 и 7). 43% от пациентите са получили 2 предишни терапии, а 24% са получили 3 предишни терапии и 32% са получили повече от 3 предишни терапии. 63% от пациентите са имали рефрактерно заболяване, 17% са били с предходна трансплантация на стволови клетки, а 9% са били с предходна терапия с Т-клетки на химерния антигенен рецептор (CAR).

Ефикасността е била оценена въз основа на честотата на общ отговор (ORR), оценена от Независим комитет за преглед (Independent Review Committee, IRC) по критериите на Lugano 2014 г. (таблица 3). Медианата на времето на проследяване е била 7,8 месеца (между 0,3 и 31).

Таблица 3: Резултати за ефикасност при пациенти с рецидивирал или рефрактерен DLBCL

Параметър за ефикасност	Zynlonta N = 145
Честота на общ отговор според IRC ^a , (95% CI)	48,3% (39,9; 56,7)
Честота на пълен отговор (95% CI)	24,8% (18,0; 32,7)
Медиана на времето до отговор (диапазон), месеци	1,3 (1,1; 8,1)
Продължителност на общ отговор	N = 70
Медиана (95% CI) – месеци	13,4 (6,9; NE)
CI = доверителен интервал, NE = неизчислимо ^a IRC = Независим комитет за преглед с използване на критериите на Lugano 2014 г.	

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, при пациентите, лекувани с лонкастуксимаб тезириин, съществува потенциал за предизвикване на имуногенен отговор. В ADCT-402-201 (LOTIS-2) 0 от 134 пациенти са дали положителен резултат от теста за антитела против лонкастуксимаб тезириин след лечение.

Популация в старческа възраст

От 145 пациенти с В-едроклетъчен лимфом, получавали Zynlonta в проучването ADCT-402-201 (LOTIS-2), 55% са били на възраст 65 или повече години. Като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността и ефективността при тези пациенти и при по-млади пациенти.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Zynlonta в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на В-клетъчен неходжкинов лимфом (B-NHL) (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Разрешаване за употреба под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Експозицията на лонкастуксимаб тезириин при одобрената препоръчителна доза в Цикъл 2 и в стационарно състояние е показана в таблица 4. C_{max} на лонкастуксимаб тезириин в стационарно състояние е 39,0% по-ниска от C_{max} след втората доза. Времето до достигане на стационарно състояние е приблизително 15 седмици.

Таблица 4: Параметри на експозиция на лонкастуксимаб теизирин

Време	C _{max} (ng/ml)	AUC _{tau} (ng • ден/ml)
Цикъл 2	2 795 (36,4%)	22 082 (46,0%)
Стационарно състояние	1 705 (31,6%)	16 265 (34,9%)

C_{max} = максимална прогнозирана серумна концентрация; AUC_{tau} = площ под кривата концентрация-време за дозовия интервал.

Данни, представени като средна геометрична стойност и коефициент на вариация (%CV).

Абсорбция

Zynlonta се прилага под формата на интравенозна инфузия. Не са провеждани проучвания с други пътища на въвеждане.

Разпределение

Средният геометричен (CV%) обем на разпределение на лонкастуксимаб теизирин е бил 7,14 (22,9%) l.

Проучвания in vitro

SG3199 е субстрат на P-гликопротеина (P-gp), но не е субстрат на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), полипептида, транспортиращ органични аниони (OATP)1B1, OATP1B3 или транспортера на органични катиони (OCT)1.

SG3199 не инхибира P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, транспортер на органични катиони (OAT)1, OAT3, OCT2, OCT1, протеин за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE)1, MATE2-K или експортната помпа на жлъчните соли (BSEP) при клинично значими концентрации на неконюгиран SG3199.

Метаболизъм/биотрансформация

Моноклоналното антитяло, част от лонкастуксимаб теизирин, се очаква да се метаболизира до малки пептиди чрез катаболните пътища. Малката молекула цитотоксин, SG3199, се метаболизира чрез CYP3A4/5 *in vitro*.

Проучвания in vitro

Цитохром P450 (CYP) изоензими: SG3199 не инхибира CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4/5 при клинично значими концентрации на неконюгиран SG3199.

Елиминиране

Средният геометричен (CV%) клирънс на лонкастуксимаб теизирин се понижава с времето от 0,34 l/ден (53,2%) след единична доза до 0,26 l/ден (37,2%) в стационарно състояние. Средният (стандартно отклонение) полуживот на лонкастуксимаб теизирин е 15,8 (6,26) дни в Цикъл 1 и 20,5 (5,72) дни в стационарно състояние.

Екскреция

Главните пътища на екскреция на SG3199 не са проучвани при хора. Данните, събрани от животински модел (плъх), показват минимална бъбречна екскреция. Липсват клинични данни.

Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на лонкастуксимаб теизирин въз основа на възраст (20 - 94 години), пол, раса (бяла раса спрямо чернокожи), телесно

тегло (42,1 до 160,5 kg), статус по ECOG (0 до 2) или лека до умерена степен на бъбречно увреждане (CLcr 30 до < 90 ml/min по уравнението на Cockcroft-Gault).

Пациенти с бъбречно увреждане

Клирънсът на лонкастуксимаб теизрин при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (CLcr 30 до < 90 ml/min по уравнението Cockcroft-Gault) не се различава значително от този при пациентите с нормална бъбречна функция.

За SG3199 данните, събрани от животински модел (плъх), показват минимална бъбречна екскреция. Липсват клинични данни.

Пациенти с чернодробни увреждания

Лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин \leq ГГН и AST > ГГН или общ билирубин > 1 до $1,5 \times$ ГГН и каквато и да е стойност на AST) може да увеличи експозицията на неконюгиран SG3199, но няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на лонкастуксимаб теизрин.

Zynlonta не е проучван при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (общ билирубин > $1,5 \times$ ГГН и каквато и да е стойност на AST).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с лонкастуксимаб теизрин или SG3199.

Генотоксичност

SG3199 е генотоксичен в *in vitro* микронуклеарен тест и тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити по кластогенен механизъм. Тези резултати съответстват на фармакологичния ефект на SG3199 като ковалентно свързано средство, предизвикващо кръстосано свързване в ДНК. Резултатите от бактериален тест за обратни мутации (тест на Ames) са били неубедителни поради цитотоксичност.

Репродуктивна токсичност

Не са провеждани специални проучвания с лонкастуксимаб теизрин по отношение на репродуктивна токсичност при животни.

Цитотоксичният компонент на Zynlonta, SG3199, предизвикващ кръстосано свързване в ДНК, обаче е генотоксичен и е токсичен за бързоделящи се клетки, което предполага, че има потенциал да причини ембриофетална токсичност.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания с лонкастуксимаб теизрин по отношение на фертилитета.

Резултатите от проучвания за токсичност при многократно интравенозно прилагане на лонкастуксимаб теизрин при дългоопашати макаци показват потенциал за увреждане на мъжката репродуктивна функция и фертилитет. Приложението на 0,6 mg/kg лонкастуксимаб теизрин при дългоопашати макаци на всеки 3 седмици за общо 2 дози или 0,3 mg/kg на всеки 3 седмици в продължение на 13 седмици за общо 5 дози е довело до нежелани находки, които са включвали намаляване на теглото и/или размера на тестисите и епидидима, атрофия на семенните каналчета, дегенерация на герминативните клетки и/или намален брой на епидидималните сперматозоиди. При животни доза 0,3 mg/kg води до експозиция (AUC), приблизително 3 пъти експозицията при максималната препоръчителна доза при хора [MRHD] 0,15 mg/kg. Находките не са били обратими в края на 12-седмичния период на възстановяване

след 4 или 13 седмици на прилагане.

Токсичност

В проучвания за токсичност при многократно интравенозно прилагане при дългоопашати макаци лонкастуксимаб тезира е свързан с бъбречна токсичност, включително увеличено тегло на бъбреците и нефропатия с променливо обратими възпаление и фиброза.

При дългоопашати макаци са наблюдавани черни петна по кожата, потенциално свързани с фототоксичност, което са били все още на лице след 12-седмичен период без лечение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидинов монохидрохлорид
Полисорбат 20
Захароза

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва или да се прилага като инфузия с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

4 години

Реконституиран разтвор

От микробиологична гледна точка реконституираният разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 4 часа в хладилник (2°C - 8°C) или 4 часа при стайна температура (20°C - 25°C), освен ако реконституирането не е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия. Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване на реконституирания разтвор до 4 часа в хладилник (2°C - 8°C) или 4 часа при стайна температура (20°C - 25°C).

Разреден разтвор

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа в хладилник (2°C - 8°C) или 8 часа при стайна температура (20°C - 25°C), освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия. Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване на приготвения инфузионен разтвор до 24 часа при стайна температура (20°C - 25°C).

Този лекарствен продукт не трябва да се използва, ако условията на съхранение превишават допустимите граници.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон (безцветно стъкло тип I), затворен със запушалка (гума с тефлоново покритие), с алуминиева обкатка с пластмасово отчупващо се капаче, съдържащ 10 mg лонкастуксимаб тезирин. Опаковка от един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предпазни мерки

Zynlonta съдържа цитотоксичен компонент и трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в приложението на цитотоксични средства. Трябва да се прилагат процедурите за правилна работа с антинеопластични и цитотоксични лекарствени продукти и изхвърлянето им.

При работа с този лекарствен продукт трябва да се спазва подходяща асептична техника.

Реконституираният продукт не съдържа консерванти и е предназначен само за единична доза.

Zynlonta трябва да се реконституира със стерилна вода за инжекции и да се разреди преди приложение в сак за интравенозна инфузия, съдържащ 5% глюкоза.

Както реконституираният разтвор, така и разреденият инфузионен разтвор не трябва да се замразяват или да се излагат на пряка слънчева светлина.

Изчисляване на дозата

Изчислете необходимата обща доза (mg) въз основа на телесното тегло на пациента и предписаната доза (вж. точка 4.2).

- Може да е необходим повече от един флакон, за да се достигне изчислената доза.

Реконституиране на праха за концентрат

- Реконституирайте всеки флакон с прах за концентрат, като използвате 2,2 ml стерилна вода за инжекции и насочите струята към вътрешната страна на стената на флакона, за получаване на крайна концентрация 5 mg/ml.
- Въртете леко флакона до пълното разтваряне на праха. Не разклащайте.
- Проверете реконституирания разтвор за наличие на видими частици или промяна на цвета. Разтворът трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт. Не използвайте, ако реконституираният разтвор е с променен цвят, мътен или съдържа видими частици.
- Изхвърлете неизползвания флакон след реконституиране, ако препоръчителното време за съхранение е превишено.

Разреждане в сак за интравенозна инфузия

- Изтеглете необходимото количество реконституиран разтвор от флакона, като използвате стерилна спринцовка. Изхвърлете останалото във флакона неизползвано количество.
- Добавете обема на изчислената доза Zynlonta реконституиран разтвор в 50 ml сак за интравенозна инфузия с **5% глюкоза**.
- Внимателно смесете, като обръщате бавно сака за интравенозна инфузия. Не разклащайте.
- Не са наблюдавани несъвместимости между Zynlonta и сакове за интравенозна инфузия от следните материали, които влизат в контакт с продукта: поливинилхлорид (PVC), полиолефин (PO) и PAB (съполимер на полипропилен и полиетилен).
- Zynlonta трябва да се прилага, като се използва специално предназначена за целта инфузионна система, снабдена със стерилен, апиrogenен, вграден или добавен филтър с ниска степен на свързване с протеини (с размер на порите 0,2 или 0,22 микрометра) и катетър.

Изхвърляне

Zynlonta е предназначен само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1695/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 Декември 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на Zynlonta на пазара във всяка от държавите членки притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на материала за свеждане на риска от фототоксичност до минимум, включително средствата за комуникация,

методите за разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Допълнителният материал за свеждане на риска до минимум цели намаляване на риска от реакции на фоточувствителност.

Във всички държави членки, в които Zynlonta е на пазара, ПРУ трябва да осигури на всички медицински специалисти, които се очаква да предписват Zynlonta, и на всички пациенти, които се очаква да използват Zynlonta, следният материал за свеждане на риска до минимум:

- **Сигнална карта на пациента**
 - Сигналните карти на пациента се предоставят на лекарите, предписващи Zynlonta, за да ги раздават на пациентите, получаващи Zynlonta (лонкастуксимаб теziрин) за рецидивирал или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL) или високостепенен В-клетъчен лимфом (HGBL)
 - Пациентите трябва да носят тази карта със себе си по всяко време, като тя дава на пациентите следната основна важна информация за безопасност:
 - Лечението със Zynlonta може да увеличи риска от реакции на фоточувствителност при пациентите
 - Признаци и симптоми на реакции на фоточувствителност
 - Указания да избягват излагане на пряка и непряка слънчева светлина и да се свържат с медицински специалист, ако получат кожен обрив
 - Предупредително съобщение за медицинските специалисти, лекуващи пациента при каквито и да е обстоятелства, включително при на спешни състояния, че пациентът използва Zynlonta

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърди ефикасността и безопасността на лонкастуксимаб теziрин при лечение на възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен дифузен В-едро клетъчен лимфом (DLBCL) и високостепенен В-клетъчен лимфом (HGBL) след две или повече линии на системна терапия, ПРУ трябва да подаде окончателните резултати от проучване ADCT-402-311 (LOTIS-5), фаза 3 рандомизирано проучване, сравняващо безопасността и ефикасността на лонкастуксимаб теziрин в комбинация с ритуксимаб (Lopca-R) спрямо имунохимиотерапия при пациенти с рецидивирал или рефрактерен DLBCL.	Последното тримесечие на 2025 г.
За да потвърди безопасността на лонкастуксимаб теziрин при лечение на възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL) и високостепенен В-клетъчен лимфом (HGBL) след две или повече линии на системна терапия, ПРУ трябва да подаде окончателните резултати от проучване ADCT-402-201, фаза 2 еднoгруппово проучване, изпитващо ефикасността и безопасността на лонкастуксимаб теziрин при пациенти с рецидивирал или рефрактерен DLBCL.	Последното тримесечие на 2023 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zynlonta 10 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
лонкастуксимаб тезири

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 10 mg лонкастуксимаб тезири.
След реконституиране всеки ml съдържа 5 mg лонкастуксимаб тезири.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид, полисорбат 20, захароза

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично
Не разклащайте.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1695/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ФЛАКОН**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zynlonta 10 mg прах за концентрат
лонкастуксимаб тезирик
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

i.v. след реконституиране и разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 mg

6. ДРУГО

Цитотоксично

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Zynlonta 10 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор лонкастуксимаб тезириин (loncastuximab tesirine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zynlonta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Zynlonta
3. Как ще Ви се прилага Zynlonta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Zynlonta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zynlonta и за какво се използва

Zynlonta е лекарство, което съдържа активното вещество лонкастуксимаб тезириин.

Zynlonta се използва за лечение на възрастни с определен вид рак, наречен **дифузен В- едроклетъчен лимфом (ДБЕЛ)**, който:

- се е появил отново (рецидивирал) след две или повече лечения или който
- не се е повлиял от предходно лечение (рефрактерен).

Дифузният В-едроклетъчен лимфом е рак, който се развива от вид бели кръвни клетки, наричани В лимфоцити (познати също като В-клетки).

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви въпроси относно това как действа Zynlonta или защо Ви е предписано това лекарство.

Как действа Zynlonta

Лонкастуксимаб тезириин се състои от 2 части - антиядло (вид протеин, който е разработен така, че да разпознава и атакува конкретна цел) и цитотоксично средство (лекарство, което има способността да убива клетки, включително ракови клетки). Антиядлото в това лекарство е предназначено да се свърже с CD19 - вид протеин, който се намира на повърхността на В-клетките. Когато антиядлото се свърже с тези клетки, включително с раковите клетки, лекарството навлиза в клетките и ги убива.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Zynlonta

Не трябва да Ви се прилага Zynlonta, ако сте алергични към лонкастуксимаб тезириин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Zynlonta, ако:

- имате **активна инфекция** или сте имали такава неотдавна
- имате **проблеми с черния дроб**; симптомите може да включват пожълтяване на кожата или очите (жълтеница). Вашият лекар ще Ви наблюдава за нежелани реакции по време на лечението.
- сте **бременна или планирате бременност**. Zynlonta може да увреди нероденото Ви дете (вижте точката „Бременност, кърмене и фертилитет“ за повече информация).

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някоя от следните сериозни нежелани реакции.

Инфекции

Сериозни инфекции, включително инфекции, които може да причинят смърт, са били получени при хора, лекувани със Zynlonta. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате нови или влошаващи се признаци и симптоми на инфекция, които са посочени в точка 4 под „Сериозни нежелани реакции“.

Задържане на течности

По време на лечение със Zynlonta в организма Ви може да се задържа прекалено много течност. Това може да е сериозно. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви признаци или симптоми на задържане на течности, които са посочени в точка 4 под „Сериозни нежелани реакции“. Вашият лекар ще Ви приложи подходящо лечение за задържане на течности. Ако имате сериозни отоци, Вашият лекар може да спре лечението, докато отоците спаднат.

Нисък брой кръвни клетки (тромбоцити, червени кръвни клетки и бели кръвни клетки)

Ниските нива на определени кръвни клетки (нисък брой кръвни клетки) може да е сериозна или тежка реакция. Вашият лекар или медицинска сестра ще проверяват броя на кръвните Ви клетки по време на лечението със Zynlonta. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви признаци и симптоми на инфекция, които са посочени в точка 4 под „Сериозни нежелани реакции“. Ниският брой кръвни клетки може да е причина за инфекцията.

Кожни реакции

Хора, лекувани със Zynlonta, са получавали сериозни кожни реакции. Излагането на слънчева светлина (включително през стъкла или през прозорците на кола) може да причини тежко слънчево изгаряне. Важно е да използвате слънцезащитни продукти и да носите подходящо облекло, за да се предпазвате от изгаряне. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате нови или влошаващи се тежки кожни реакции. Признаците и симптомите са посочени в точка 4 под „Възможни нежелани реакции“.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се дава на деца или младежи под 18-годишна възраст. Причината за това е че липсва информация за употребата му в тази възрастова група.

Други лекарства и Zynlonta

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Контрацепция (мъже и жени)

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението със Zynlonta и в продължение на 10 месеца след последната доза.

Мъжете с партньорки с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението със Zynlonta и в продължение на 7 месеца след последната доза. Говорете с Вашия лекар за ефективна контрацепция.

Бременност

Трябва да избягвате забременяване, ако приемате това лекарство. **Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар**, ако забременеете или смятате, че може да сте бременна по време на лечение със Zynlonta. Вашият лекар може да Ви направи тест за бременност преди да започне лечението със Zynlonta.

Кърмене

Недейте да кърмите по време на лечение със Zynlonta и в продължение на 3 месеца след последната доза. Не е известно дали Zynlonta преминава в кърмата.

Фертилитет

Zynlonta може да причини проблеми с фертилитета при мъже, което може да повлияе на способността им да създават деца. Можете да потърсите консултация за консервиране на сперма преди започване на лечението. За повече информация говорете с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Zynlonta не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Ако получите реакции, свързани с инфузията, или ако почувствате умора, слабост или замаяване (вж. точка 4), не шофирайте, не карайте велосипед и не работете с инструменти или машини, докато не се почувствате по-добре.

Вижте точка 4 за повече информация относно нежеланите реакции.

3. Как ще Ви се прилага Zynlonta

Zynlonta се прилага под наблюдението на лекар с опит в прилагането на такива лечения. Той се прилага **във вена** под формата на капково вливане (инфузия) **за период от 30 минути**.

Дозата на това лекарство зависи от телесното Ви тегло. Обичайната начална доза е 0,15 mg за всеки килограм телесно тегло.

Таблицата по-долу показва препоръчителната доза във всеки цикъл на лечение.

Препоръчителна доза	Цикъл
0,15 mg на kg на всеки 21 дни	1 ^{ви} цикъл
0,15 mg на kg на всеки 21 дни	2 ^{ри} цикъл
0,075 mg на kg на всеки 21 дни	3 ^{ти} цикъл и нататък

Вашият лекар може да намали дозата Ви, ако получите някакви сериозни нежелани реакции.

Прием на дексаметазон със Zynlonta

По време на лечението Ви със Zynlonta ще Ви бъде давано и друго лекарство, наречено дексаметазон, за да спомогне да се намалят нежеланите реакции в резултат на лечението.

Ще Ви се дават 4 mg дексаметазон през устата или във вената два пъти дневно в продължение на три дни, като се започне от деня преди да получите лечение със Zynlonta.

Ако не получите дексаметазон в деня преди лечението Ви, той трябва да Ви бъде даден най-малко 2 часа преди да Ви се приложи Zynlonta.

Колко често ще Ви бъде прилаган Zynlonta

Zynlonta обикновено се прилага на всеки 3 седмици (в ден 1 от 21-дневен цикъл).

- Преди всяка инфузия, Вашият лекар ще Ви дава лекарства, за да се намали рискът от нежелани реакции.
- Вашият лекар може да спре лечението Ви, да го отложи или да промени дозата Zynlonta, ако имате тежки нежелани реакции (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).
- Вашият лекар ще Ви прави редовни кръвни изследвания, за да проверява за нежелани реакции на Zynlonta.
- Вашият лекар ще реши от колко цикъла на лечение се нуждаете.

Ако Ви бъде приложен повече от необходимата доза Zynlonta

Тъй като инфузията ще Ви се прилага от Вашия лекар или друг подходящо обучен персонал, предозиране е малко вероятно. Ако по невнимание Ви бъде приложено твърде много лекарство, Вашият лекар ще Ви наблюдава и, ако е необходимо, ще Ви назначи допълнително лечение.

Ако сте пропуснали доза Zynlonta

Ако пропуснете доза Zynlonta, тя трябва да Ви бъде приложена възможно най-скоро. Може да се наложи да промените времето на следващата планирана доза, за да е сигурно, че ще бъде приложена 21 дни след прилагане на пропуснатата доза. Между дозите трябва да се запази интервал от 21 дни.

Ако сте спрели да получавате Zynlonta

Не трябва да спирате преждевременно лечението, без преди това да сте разговаряли с Вашия лекар.

Лечението със Zynlonta за лимфом обикновено налага няколко инфузии. Броят на инфузиите, които ще Ви се приложат, зависи от това как отговаряте на лечението. Следователно, дори ако забележите, че симптомите Ви се подобряват, трябва да продължите да получавате Zynlonta дотогава, докато Вашият лекар реши, че лекарството Ви трябва да бъде спряно. Ако лечението бъде спряно преждевременно, симптомите Ви може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При това лекарство са съобщени следните нежелани реакции:

Сериозни нежелани реакции

Инфекции

Сериозни инфекции, включително инфекции, които може да причинят смърт, са били получени при хора, лекувани със Zynlonta. **Трябва да кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра**, ако забележите следните признаци и симптоми:

- повишена температура
- студени тръпки
- грипopodobни симптоми (кашлица, умора или слабост и болки по тялото)
- тежко главоболие
- порязвания или одрасквания, които са зачервени, затоплени, подути или болезнени

Задържане на течности

По време на лечение със Zynlonta тялото Ви може да задържа прекалено много течност. Това може да е сериозно. Може да получите отоци в различни части на тялото, включително ръцете, стъпалата (много чести) и корема (чести) или около вътрешни органи, като сърцето (чести) и белите дробове (много чести).

Трябва да кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите следните признаци и симптоми:

- гръдна болка (чести)
- затруднено дишане (много чести)
- отоци в която и да е част на тялото (много чести)

Нисък брой кръвни клетки

Ниският брой кръвни клетки (много чести) може да е сериозна или тежка реакция. Вашият лекар или медицинска сестра ще проверяват кръвната Ви картина по време на лечението със Zynlonta. **Трябва да кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите посиняване или кървене или някои от признаците и симптомите на инфекции, описани по-горе.**

Кожни реакции

Хора, лекувани със Zynlonta са получавали кожни реакции (чести). Някои от тях може да бъдат сериозни. **Трябва да кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате нови или влошаващи се тежки кожни реакции, включително:**

- чувствителност към слънчева светлина, включително подобни на слънчево изгаряне реакции като лющене и дразнене на кожата след излагане на светлина
- сърбящ обрив
- мехури по кожата
- по-тъмни петна по кожата
- дразнене, подуване, болка и/или увреждане на кожата на мястото на инжектиране.

Други нежелани реакции

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- умора и бледа кожа
- отклонения в резултатите от изследвания на кръвта:
 - ниски нива на неутрофилите, вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекциите, понякога съпроводено с повишена температура
 - нисък брой на тромбоцитите в кръвта, което може да доведе до кървене или образуване на синини
 - проблеми с черния дроб
- загуба на апетит
- гадене или повръщане
- диария
- стомашна болка
- запек
- зачервяване на кожата
- обрив
- сърбеж.

Чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- инфекция на белите дробове, включително бронхит или пневмония
- инфекция в носа или гърлото
- обрив, характеризиращ се с плосък зачервен участък от кожата, който е покрит с малки пъпчици
- болка в мускулите
- болка в ставите
- болка в гърба и врата
- болка в ръцете и краката
- липса на енергия.

Нечести: може да засегнат до 1 на 10 души

- пълни с гной пъпки по кожата
- дискомфорт в крайниците
- дискомфорт в мускули и кости
- възпаление на обвивката на сърцето.

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

- паякообразни вени (увредени кръвоносни съдове в близост до повърхността на кожата)
- мехури
- обрив, състоящ се от дребни, изпълнени с течност мехурчета

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zynlonta

Zynlonta ще се съхранява от лекаря и фармацевта в болницата или клиниката, където Ви лекуват.

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра са отговорни за съхраняването на това лекарство и за правилното изхвърляне на неизползвани количества от него. Посочената по-долу информация е предназначена за медицински специалисти.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина. Както реконституираният разтвор, така и разределеният разтвор не трябва да бъдат замразявани или излагани на пряка слънчева светлина.

Zynlonta е цитотоксично лекарство. Трябва да се спазват съответните специални процедури за работа и изхвърляне.

Вашият лекар или фармацевт са отговорни за правилното изхвърляне на неизползваните количества Zynlonta. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zynlonta

- **Активно вещество:** лонкастуксимаб теизрин. Всеки флакон съдържа 10 mg лонкастуксимаб теизрин. След реконституиране всеки ml съдържа 5 mg лонкастуксимаб теизрин.
- **Други съставки:** L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид, полисорбат 20, захароза.

Как изглежда Zynlonta и какво съдържа опаковката

Това лекарство е бял до почти бял прах, който изглежда като компактна маса. То се доставя в стъклен флакон и е предназначено само за еднократна употреба. Прахът трябва да се разтвори и разрежи преди инфузия.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Трябва да се вземат под внимание процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти.

Реконституиране на праха за концентрат

- Реконституирайте всеки флакон с прах за концентрат, като използвате 2,2 ml стерилна вода за инжекции и насочите струята към вътрешната страна на стената на флакона за получаване на крайна концентрация 5 mg/ml.
- Въртете леко флакона до пълното разтваряне на праха. Не разклащайте.
- Проверете реконституирания разтвор за наличие на видими частици или промяна на цвета. Разтворът трябва да е бистър до леко опалесцентен, безцветен до светложълт. Не използвайте, ако реконституираният разтвор е с променен цвят, мътен или съдържа видими частици.
- Изхвърлете неизползвания флакон след реконституиране, ако препоръчителното време за съхранение е превишено.

Разреждане в сак за интравенозна инфузия

- Изтеглете необходимото количество реконституиран разтвор от флакона, като използвате стерилна спринцовка. Изхвърлете останалото във флакона неизползвано количество.
- Добавете обема на изчислената доза Zynlonta реконституиран разтвор в 50 ml сак за интравенозна инфузия с **5% глюкоза**.
- Внимателно смесете, като обръщате бавно сака за интравенозна инфузия. Не разклащайте.
- Не са наблюдавани несъвместимости между Zynlonta и сакове за интравенозна инфузия от следните материали, които влизат в контакт с продукта: поливинилхлорид (PVC), полиолефин (PO) и PAB (кополимер на полипропилен и полиетилен).

- Zynlonta трябва да се прилага, като се използва специално предназначена за целта инфузионна система, снабдена със стерилен, апиrogenен, вграден или добавен филтър с ниска степен на свързване с протеини (с размер на порите 0,2 или 0,22 микрометра) и катетър.

Реконституиран разтвор

От микробиологична гледна точка реконституираният разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 4 часа в хладилник (2°C - 8°C) или 4 часа при стайна температура (20°C - 25°C), освен ако реконституирането не е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия. Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване на реконституирания разтвор до 4 часа в хладилник (2°C - 8°C) или 4 часа при стайна температура (20°C - 25°C).

Разреден разтвор

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са надвишават 24 часа в хладилник (2°C - 8°C) или 8 часа при стайна температура (20°C - 25°C), освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия. Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване на приготвения инфузионен разтвор до 24 часа при стайна температура (20°C - 25°C).