

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Zynlonta 10 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 10 mg lonkastuksimab tesirina.

Nakon rekonstitucije jedan ml sadrži 5 mg lonkastuksimab tesirina.

Lonkastuksimab tesirin je konjugat antitijela koje se veže na protein CD19 i alkilirajućeg lijeka, a sastoji se od humaniziranog monoklonskog antitijela IgG1 kapa, proizvedenog u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA, i konjugiranog na SG3199, pirolobenzodiazepinski (PBD) dimer, lijek s citotoksičnim alkilirajućim svojstvom, pomoću linkera valin-alanin koji cijepa proteaza. SG3199 spojen na linker označava se kao SG3249, također poznat pod nazivom tesirin.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Bijeli do bjelkasti liofilizirani prašak, u obliku kolačića.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zynlonta kao monoterapija indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim difuznim limfomom velikih B-stanica (DLBCL – engl. *diffuse large B-cell lymphoma*) ili B-staničnim limfomom visokog stupnja (HGBL – engl. *high-grade B-cell lymphoma*) nakon primjene dviju ili više linija sistemske terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Zynlonta se smije primjenjivati samo pod nadzorom zdravstvenog radnika iskusnog u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s rakom.

Doziranje

Preporučena doza Zynlonte je 0,15 mg/kg svakih 21 dan u 2 ciklusa, nakon kojih slijedi doza od 0,075 mg/kg svakih 21 dan za naredne cikluse sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Premedikacija deksametazonom

Osim ako nije kontraindiciran, deksametazon se primjenjuje u dozi od 4 mg peroralno ili intravenski dva puta dnevno tijekom 3 dana, počevši od dana prije primjene Zynlonte radi ublažavanja toksičnosti povezane s pirolobenzodiazepinom (PBD). Ako se s primjenom deksametazona ne započne dan prije

primjene Zynlonte, deksametazon je potrebno dati peroralno ili intravenski najmanje 2 sata prije primjene Zynlonte.

Zakašnjele ili propuštene doze

Ako se planirana doza Zynlonte propusti, potrebno ju je primijeniti što je prije moguće, a raspored primjene prilagoditi tako da se održi razmak od 21 dana između doza.

Prilagođavanje doze

Za prilagođavanje doze kod hematoloških i nehematoloških nuspojava (vidjeti dio 4.8) pogledati tablicu 1 u nastavku:

Tablica 1: Prilagođavanje doze Zynlonte kod hematoloških i nehematoloških nuspojava

Nuspojave	Težina	Prilagođavanje doze
Hematološke nuspojave		
Neutropenija (vidjeti dio 4.8)	Apsolutni broj neutrofila manji od $1 \times 10^9/l$	Prekinuti primjenu Zynlonte dok se broj neutrofila ne vrati na $1 \times 10^9/l$ ili više
Trombocitopenija (vidjeti dio 4.8)	Broj trombocita manji od 50 000/ μl	Prekinuti primjenu Zynlonte dok se broj trombocita ne vrati na 50 000/ μl ili više
Nehematološke nuspojave		
Edemi ili izljevi (vidjeti dio 4.8)	2. stupanj ili više	Prekinuti primjenu Zynlonte dok se toksičnost ne smanji na 1. stupanj ili manje
Druge nuspojave (vidjeti dio 4.8)	3. stupanj ili više	Prekinuti primjenu Zynlonte dok se toksičnost ne smanji na 1. stupanj ili manje

Ako je zbog pojave toksičnosti povezane sa Zynlontom doziranje odgođeno za više od 3 tjedna, sljedeće se doze moraju smanjiti za 50 %. Ako toksičnost zahtijeva smanjenje doze nakon druge doze od 0,15 mg/kg (2. ciklus), bolesnik treba u 3. ciklusu primiti dozu od 0,075 mg/kg.

Ako se toksičnost ponovo javi nakon dva smanjenja doze nakon nuspojave, potrebno je razmotriti trajni prekid primjene Zynlonte.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu Zynlonte u bolesnika u dobi ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.1).

Oštećena funkcija bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu Zynlonte u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.2).

Zynlonta nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15 do 29 ml/min). Učinak teškog oštećenja funkcije bubrega i terminalnog stadija bubrežne bolesti, sa ili bez hemodijalize, na farmakokinetiku lonkastuksinab tesirina nije poznat. Dodatno praćenje nuspojava može biti potrebno u ovih bolesnika kada se primjenjuje lonkastuksimab tesirin.

Podaci prikupljeni za SG3199 na životinjskom modelu (štakoru) pokazuju minimalno izlučivanje putem bubrega. Nema dostupnih kliničkih podataka.

Oštećena funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (kada je razina ukupnog bilirubina jednaka ili niža od gornje granice normalnih vrijednosti [GGN] i razina aspartat aminotransferaze [AST] viša od GGN ili kada je razina ukupnog bilirubina viša od 1 do 1,5 puta GGN i bilo koja razina AST-a).

Zynlonta nije ispitana u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (razina ukupnog bilirubina viša od 1,5 puta GGN i bilo koja razina AST-a).

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, preporučuje se nadzor radi nuspojava.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lonkastuksinab tesirina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina još nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Zynlonta se primjenjuje intravenski.

Infuzija se primjenjuje tijekom 30 minuta putem intravenske linije.

Ekstravazacija Zynlonte povezana je s iritacijom, oticanjem, bolom i/ili oštećenjem tkiva koje može biti teško (vidjeti dio 4.8). Mjesto infundiranja lijeka potrebno je nadzirati radi moguće supkutane infiltracije tijekom njegove primjene.

Zynlonta se mora rekonstituirati i razrijediti aseptičnom tehnikom i pod nadzorom zdravstvenog radnika. Mora se primijeniti putem za to namijenjene infuzijske linije sa sterilnim, nepirogenim ugrađenim ili dodanim filtrom (veličine pora 0,2 ili 0,22 mikrometra), koji slabo veže proteine, i katetera.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Ovaj lijek sadrži citotoksične komponente koje su kovalentno vezane na monoklonsko antitijelo (vidjeti posebne postupke za rukovanje i zbrinjavanje u dijelu 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Izljevi i edemi

U bolesnika liječenih Zynlontom zabilježena je pojava ozbiljnih izljeva i edema (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno nadzirati radi pojave novih ili pogoršanja postojećih edema ili izljeva. U slučaju edema ili izljeva 2. ili višeg stupnja, primjenu Zynlonte potrebno je prekinuti dok se znakovi toksičnosti ne povuku. U bolesnika u kojih se razviju simptomi pleuralnog ili perikardijalnog izljeva, poput pojave ili pogoršanja dispneje, bola u prsnoj koži i/ili ascitesa poput oticanja abdomena i nadutosti, potrebno je razmotriti dijagnostičko snimanje. Potrebno je započeti s odgovarajućim medicinskim zbrinjavanjem edema i izljeva (vidjeti dio 4.2).

Supresija koštane srži

Liječenje Zynlontom može uzrokovati ozbiljnu ili tešku supresiju koštane srži, uključujući neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku prije svake doze Zynlonte. Citopenije mogu zahtijevati češće laboratorijske pretrage i/ili privremeni prekid, smanjenje doze ili prestanak primjene Zynlonte. Ako je primjenjivo, može se razmotriti profilaktička primjena faktora stimulacije granulocitnih kolonija (vidjeti dio 4.2).

Infekcije

U bolesnika liječenih Zynlontom zabilježeni su slučajevi ozbiljnih infekcija sa smrtnim ishodom, uključujući oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno nadzirati radi pojave bilo kojeg novog ili pogoršanja postojećih znakova ili simptoma koji se javljaju tijekom infekcije. U slučaju infekcije 3. ili 4. stupnja, primjenu Zynlonte je potrebno prekinuti dok se infekcija ne povuče (vidjeti dio 4.2).

Fotoosjetljivost i kožne reakcije

U bolesnika liječenih Zynlontom zabilježena je pojava ozbiljnih kožnih reakcija. U kliničkim ispitivanjima primjene Zynlonte, za liječenje kožnih reakcija primjenjivali su se peroralni i topikalni kortikosteroidi i lijekovi protiv svrbeža (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno nadzirati radi pojave novih ili pogoršanja postojećih kožnih reakcija, uključujući reakcije fotoosjetljivosti. Kod teških kožnih reakcija (3. stupnja), primjenu Zynlonte potrebno je prekinuti dok se one ne povuku (vidjeti dio 4.2). Bolesnicima se mora savjetovati da svedu na minimum ili izbjegavaju izlaganje izravnom prirodnom ili umjetnom sunčevom svjetlu, uključujući izlaganje kroz staklene prozore. Bolesnike je potrebno uputiti da zaštite kožu od izlaganja sunčevom svjetlu tako da nose odjeću koja štiti od sunca i/ili koriste proizvode za zaštitu od sunca. Ako se javi kožna reakcija ili osip, potrebno je razmotriti savjetovanje s dermatologom (vidjeti dio 5.3).

Embriofetalna toksičnost

Ako se primijeni u trudnice, Zynlonta može uzrokovati embriofetalno oštećenje jer sadrži genotoksični lijek (SG3199) koji utječe na stanice koje se aktivno dijele.

Trudnice se mora upoznati s potencijalnim rizicima za fetus.

Ženama koje mogu zatrudnjeti potrebno je savjetovati da upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja Zynlontom i još 10 mjeseci nakon primjene posljednje doze. Muškarcima čije partnerice mogu zatrudnjeti potrebno je savjetovati da upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja Zynlontom i još 7 mjeseci nakon primjene posljednje doze (vidjeti dio 4.6).

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima, lonkastuksimab tesirin bio je udružen s toksičnim djelovanjem na testise te može oštetiti reproduktivnu funkciju i plodnost muškarca (vidjeti dio 5.3).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija lonkastuksimab tesirina, slobodnog tesirina, SG3199 i srodnih metabolita u ljudi.

Ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene koje mogu zatrudnjati / Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene

Ženama koje mogu zatrudnjati potrebno je savjetovati da upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja lonkastuksimab tesirinom i još najmanje 10 mjeseci nakon primjene posljednje doze.

Muškarci

Zbog potencijalne genotoksičnosti, muškarcima čije partnerice mogu zatrudnjati potrebno je savjetovati da upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja lonkastuksimab tesirinom i još najmanje 7 mjeseci nakon primjene posljednje doze.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lonkastuksimab tesirina u trudnica. Nisu provedena ispitivanja utjecaja lonkastuksimab tesirina na reprodukciju u životinja. Ako se primijeni na trudnici, Zynlonta može uzrokovati embriofetalnu toksičnost jer sadrži genotoksični lijek (SG3199) koji djeluje na stanice koje se aktivno dijele. Primjena Zynlonte tijekom trudnoće se ne preporučuje, osim ako potencijalne koristi za ženu ne premašuju potencijalne rizike za fetus. Primjena Zynlonte se ne preporučuje u žena koje mogu zatrudnjati, a koje ne primjenjuju kontracepciju.

Prije početka primjene Zynlonte preporučuje se učiniti test na trudnoću.

Dojenje

Nema podataka o prisutnosti lonkastuksimab tesirina ili SG3199 u majčinu mlijeku, učinku na dijete koje se doji ili na proizvodnju mlijeka. Rizik za dijete koje se doji ne može se isključiti. Dojenje se mora prekinuti za vrijeme liječenja Zynlontom i još najmanje 3 mjeseca nakon primjene posljednje doze.

Plodnost

Na temelju podataka dobivenih u ispitivanjima na životinjama, lonkastuksimab tesirin može oštetiti plodnost muškarca (vidjeti dio 5.3). Stoga se muškarcima koji se liječe ovim lijekom treba savjetovati da razmotre mogućnost pohranjivanja uzorka sperme prije početka liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zynlonta ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, zabilježen je umor u bolesnika koji su primali lonkastuksimab tesirin i ovo treba uzeti u obzir ako se vozi ili radi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave lonkastuksimab tesirina bile su povišene razine γ -glutamilttransferaze (35,8 %), neutropenija (34,9 %), umor (30,2 %), anemija (28,8 %), trombocitopenija (28,4 %), mučnina (26,5 %), periferni edemi (23,3 %) i osip (20,0 %). Najčešće teške nuspojave (≥ 3 . stupnja) bile su neutropenija (24,2 %), povišena razina γ -glutamilttransferaze (17,2 %), trombocitopenija (15,8 %), anemija (11,6 %) i infekcije (9,8 %).

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su febrilna neutropenija (3,3 %), bol u abdomenu, dispneja i pleuralni izljev (1,9 % svaka). Infekcija pluća identificirana je kao nuspojava udružena sa smrtnim ishodom (0,5 %).

Najčešće nuspojave koje su dovele do obustave liječenja bile su povišena razina γ -glutamilttransferaze (8,8 %), periferni edem (2,8 %), trombocitopenija (1,9 %), pleuralni i perikardijalni izljev (1,4 % svaka).

Učestalost prilagođavanja doze ili privremenog prekida primjene zbog nuspojava bila je 47,4 %. Najčešća nuspojava koja je dovela do smanjivanja doze bila je povišena razina γ -glutamilttransferaze (3,3 %), a najčešće nuspojave koje su dovele do odgode doze bile su povišena razina γ -glutamilttransferaze (17,7 %), neutropenija (11,2 %) i trombocitopenija (7,9 %).

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava bazirana je na 215 bolesnika s relapsnim ili refraktornom DLBCL-om, koji su primali samo Zynlontu u obliku intravenske infuzije u preporučenoj početnoj dozi (0,15 mg/kg) u dva ispitivanja monoterapije, od kojih je 145 bolesnika sudjelovalo u ključnom ispitivanju ADCT-402-201 (LOTIS-2) faze 2 i 70 bolesnika u ispitivanju faze 1 (ADCT-402-101). Medijan trajanja izlaganja bolesnika Zynlonti iznosio je 45 dana (raspon 1 do 569 dana).

Osim ako se drukčije ne utvrdi, učestalost nuspojava se temelji na učestalosti štetnih događaja tijekom kliničkih ispitivanja neovisno o uzroku, a udio štetnih događaja za nuspojavu može imati druge uzroke osim lijeka, poput bolesti, drugih lijekova ili drugih nevezanih uzroka.

Nuspojave se navode prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i klasificiraju prema učestalosti kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su navedene prema ozbiljnosti, od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 2: Nuspojave Zynlonte prijavljene u odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije		pneumonija ^a (uključuje infekciju pluća) infekcija gornjih dišnih puteva infekcija donjih dišnih puteva	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija neutropenija trombocitopenija	febrilna neutropenija	
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjenje apetita	retencija tekućine	opterećenje tekućinom
Poremećaji živčanog sustava		letargija	
Srčani poremećaji		perikardijalni izljev	perikarditis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	pleuralni izljev dispneja ^b		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu ^c proljevanje mučnina povraćanje konstipacija	ascites	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip svrbež eritem	reakcija fotoosjetljivosti makulopapularni osip hiperpigmentacija kože osip koji svrbi oticanje lica bulozni dermatitis	pustularni osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u vratu bol u ekstremitetima bol u leđima mišićno-koštani bol mialgija mišićno-koštani bol prsišta	mišićno-koštani osjećaj neugode neugodan osjećaj u udovima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem umor	edem lica astenija oticanje na periferiji oticanje nesrčana bol u prsima	generalizirani edem edem
Pretrage	povišena razina γ -glutamilttransferaze povišena razina aspartat aminotransferaze povišena razina alanin aminotransferaze povišena razina alkalne fosfataze u krvi		
<p>a Nuspojave povezane s 5. stupnjem b Dispneja uključuje dispneju i dispneju u naporu c Bol u abdomenu uključuje bol u abdomenu, osjećaj neugode u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena i bol u gornjem dijelu abdomena</p>			

Opis odabranih nuspojava

Izljevi i edemi

Ozbiljni izljev i edem pojavljivali su se u bolesnika koji su liječeni Zynlontom. Edem ≥ 3 . stupnja i izljev pojavili su se u 5,6 % bolesnika. Perikardijalni izljev 3. ili 4. stupnja pojavio se u 1,4 % bolesnika. Pleuralni izljev 3. stupnja pojavio se u 2,8 %, periferni edem 3. stupnja i ascites u 1,4 % svaki, i periferno oticanje 3. stupnja u 0,5 % bolesnika (vidjeti dio 4.4). Izljev i edem doveli su do prekida liječenja u 5,1 % bolesnika. Nije bilo smrtnih ishoda zbog izljeva ili edema. Medijan vremena do početka pojave izljeva i edema ≥ 3 . stupnja iznosio je 115 odnosno 101 dan (vidjeti dio 4.4).

Supresija koštane srži

Liječenje Zynlontom može uzrokovati tešku supresiju koštane srži. Neutropenija 3. ili 4. stupnja pojavila se u 24,2 %, trombocitopenija 3. ili 4. stupnja u 15,8 % i anemija 3 ili 4. stupnja u 11,6 % bolesnika. Febrilna neutropenija pojavila se u 3,3 % bolesnika (vidjeti dio 4.4). Trombocitopenija i neutropenija doveli su do prekida liječenja u 1,9 % odnosno 0,5 % bolesnika. Niti jedan bolesnik nije

prekinuo liječenje zbog anemije (vidjeti dio 4.4). Medijan vremena do početka neutropenije, trombocitopenije i anemije 3. ili 4. stupnja iznosio je 36,0 dana, 28,5 dana odnosno 22,0 dana (vidjeti dio 4.4).

Infekcije

U bolesnika liječenih Zynlontom zabilježeni su slučajevi ozbiljnih i infekcija sa smrtnim ishodom, uključujući oportunističke infekcije. Infekcije \geq 3. stupnja dogodile su se u 9,8 % bolesnika s udruženom smrtonosnom infekcijom u 0,5 % bolesnika (vidjeti dio 4.4). Infekcije su dovele do prekida liječenja u 0,9 % bolesnika.

Kožne reakcije

U bolesnika liječenih Zynlontom pojavile su se teške kožne reakcije. Kožne reakcije 3. stupnja pojavile su se u 3,7 % bolesnika i uključivale su reakcije fotoosjetljivosti (1,4 %), osip (0,9 %), pustularni osip (0,5 %), makulopapularni osip (0,5 %) i eritem (0,5 %) (vidjeti dio 4.4). Nije bilo kožnih reakcija 4. i 5. stupnja. Tri (3) bolesnika (1,4 %) prekinulo je primati Zynlontu zbog kožnih reakcija 1. i 2. stupnja, a niti jedan bolesnik nije prekinuo primati Zynlontu zbog teških kožnih reakcija. Medijan vremena do početka reakcija fotoosjetljivosti 3. stupnja iznosio je 32,0 dana, a za kožne reakcije 3. stupnja koje ne uključuju fotoosjetljivost 56,0 dana (vidjeti dio 4.4).

Ozbiljne kožne reakcije zabilježene su u bolesnika liječenih Zynlontom. U kliničkim ispitivanjima Zynlonte, za liječenje kožnih reakcija koristili su se peroralni i topikalni kortikosteroidi te lijekovi protiv svrbeža (vidjeti dio 4.4).

Pretrage jetrenih funkcija

Poremećene vrijednosti pretraga jetrenih funkcija \geq 3. stupnja pojavile su se u 19,5 % bolesnika, s povišenom vrijednosti γ -glutamiltransferaze (GGT) 3. ili 4. stupnja u 17,2 % bolesnika. Porast razine GGT-a rezultirao je odgađanjem doze, smanjenjem doze i prekidom liječenja u 17,7 %, 3,3 % odnosno 8,8 % bolesnika. Porast razine alanin aminotransferaze 3. stupnja pojavio se u 2,8 %, porast razine alkalne fosfataze u krvi u 1,4 % i porast razine aspartat aminotransferaze u 0,9 % bolesnika. Povišena razina bilirubina u krvi primijećena je u 2,8 % bolesnika, s povišenjem 3. stupnja u 1,4 % bolesnika.

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Sljedeće nuspojave lijeka prepoznate su na temelju prijava za Zynlontu nakon stavljanja lijeka u promet. Budući da su te nuspojave prijavljivane dobrovoljno iz populacije nepoznate veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročno-posljedičnu povezanost s izlaganjem lijeku.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: teleangiektazije, mjehuri, vezikularni osip (učestalost nepoznata).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ako se primijete bilo kakvi znakovi toksičnosti moraju se poduzeti odgovarajuće simptomatsko liječenje i potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici (citostatici), antineoplastici, monoklonska antitijela i konjugati lijeka i antitijela, druga monoklonska antitijela i konjugati lijeka i antitijela, ATK oznaka: L01FX22

Mehanizam djelovanja

Lonkastuksimab tezerin je konjugat antitijelo-lijek (engl. *antibody-drug conjugate*, ADC) koji se veže na protein CD19. Komponenta kapa monoklonskog antitijela IgG1 vezuje se na ljudski protein CD19, transmembranski protein s ekspresijom na površini stanica porijeklom od B-loze. Mala komponenta molekule je SG3199, PBD dimer s alkilirajućim svojstvima.

Nakon vezivanja na protein CD19, lonkastuksimab tesirin se unosi u stanicu nakon čega se otpušta SG3199 proteolitičkim cijepanjem. Otpušteni SG3199 vezuje se za manji utor DNA i tvori visoko citotoksične unakrsne spojeve između lanaca DNA (engl. *DNA interstrand crosslinks*) s posljedičnim induciranjem smrti stanice.

Farmakodinamički učinci

Izlaganje višim dozama lonkastuksimab tezerina u 1. ciklusu bilo je povezano s većom djelotvornošću u rasponu doza od 0,015 do 0,2 mg/kg (0,1 do 1,33 puta maksimalne preporučene doze). Izlaganje višim dozama lonkastuksimab tesirina u 1. ciklusu bilo je povezano s većom incidencijom nekih nuspojava težine ≥ 2 . stupnja, uključujući kožne reakcije i reakcije noktiju, poremećene rezultate pretraga jetrene funkcije i povišene razine γ -glutamyltransferaze.

Elektrofiziologija srca

Pri maksimalno preporučenim terapijskim dozama od 0,15 mg/kg tijekom 1. i 2. ciklusa lonkastuksimab tesirin ne uzrokuje veliko povećanje srednje vrijednosti dužine QTc intervala (tj. >20 ms).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost Zynlonte procijenjena je u ispitivanju ADCT-402-201 (LOTIS-2), otvorenom ispitivanju na jednoj skupini bolesnika koje je uključivalo 145 odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim difuznim limfomom velikih B-stanica (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) nakon ranije primjene najmanje dva režima sistemske terapije. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s limfomima velike mase (definirano kao svaki tumor ≥ 10 cm u najvećoj dimenziji) zbog niske stope odgovora i s aktivnim limfomima središnjeg živčanog sustava. Bolesnici su primali Zynlontu 0,15 mg/kg svaka 3 tjedna u 2 ciklusa, potom 0,075 mg/kg svaka 3 tjedna tijekom sljedećih ciklusa. Bolesnici su primali terapiju tijekom 1 godine ili više ako su imali kliničke koristi, ili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Među 145 bolesnika koji su primali Zynlontu, medijan broja primljenih ciklusa iznosio je 3 (u rasponu od 1 do 26, od toga 60 % bolesnika primilo je tri ili više ciklusa terapije i 34 % bolesnika pet ili više ciklusa. Kod dvanaest (12) bolesnika učinjena je transplantacija matičnih stanica odmah nakon liječenja Zynlontom.

Od 145 bolesnika uključenih u ispitivanje, medijan za dob iznosio je 66 godina (raspon od 23 do 94) dok je u 14 % bolesnika iznosio 75 godina ili više, 59 % bili su muškarci i opće stanje 94 % bolesnika svrstavalo se u skupinu 0 do 1 na temelju funkcionalnog ECOG statusa. Rasa je navedena za 97 % bolesnika od kojih su 90 % bili bijelci, 3 % crnci i 2 % azijci. U 88 % bolesnika dijagnoza je bila nespecificirani (engl. *not otherwise specified*, NOS) DLBCL (uključujući 20 % bolesnika kod kojih DLBCL potiče iz limfoma nižeg stupnja) i 7 % kao limfom B-stanica visokog stupnja. Medijan broja ranije primljenih terapija bio je 3 (u rasponu od 2 do 7). 43 % bolesnika primilo je ranije 2 terapije dok

je 24 % bolesnika ranije primilo 3 terapije, a 32 % bolesnika ranije je primilo više od 3 terapije. U 63 % bolesnika bolest je bila refraktorna, 17 % je prethodno bilo podvrgnuto transplantaciji matičnih stanica i 9 % je prethodno primilo terapiju T-stanicama s kimeričnim antigenskim receptorom (engl. *chimeric antigen receptor*, CAR).

Djelotvornost je procijenjena na temelju sveukupnog odgovora prema procjeni nezavisnog povjerenstva za ocjenu pomoću kriterija Lugano 2014. (tablica 3). Medijan vremena praćenja iznosio je 7,8 mjeseci (u rasponu od 0,3 do 31).

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om

Parametar djelotvornosti	Zynlonta N = 145
Sveukupna stopa odgovora prema IRC-u^a, (95 % CI)	48,3 % (39,9; 56,7)
Stopa potpunog odgovora (95 % CI)	24,8 % (18,0; 32,7)
Medijan vremena do odgovora (raspon), mjeseci	1,3 (1,1; 8,1)
Trajanje sveukupnog odgovora	N = 70
Medijan (95 % CI), mjeseci	13,4 (6,9; NP)
CI = interval pouzdanosti, NP = ne može se procijeniti ^a IRC (engl. <i>independent review committee</i>) = procjena nezavisnog povjerenstva primjenom kriterija Lugano 2014.	

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina postoji mogućnost imunosnog odgovora u bolesnika koji se liječe lonkastuksimab tesirinom. U ispitivanju ADCT-402-201 (LOTIS-2), u 0 od 134 bolesnika utvrđen je pozitivan test na antitijela protiv lonkastuksimab tesirina nakon liječenja.

Populacija starijih osoba

Od 145 bolesnika s limfomom velikih B-stanica koji su u ispitivanju ADCT-402-201 (LOTIS-2) primali Zynlontu, 55 % ih je bilo staro 65 godina ili starije. Nije primijećena sveukupna razlika u sigurnosti i učinkovitosti između tih i mlađih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zynlonta u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje B-staničnog ne-Hodgkinovog limfoma (B-NHL) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izloženost lonkastuksimab tesirinu pri odobrenom preporučenom doziranju u 2. ciklusu primjene pri stanju dinamičke ravnoteže prikazana je u tablici 4. C_{max} lonkastuksimab tesirina pri stanju dinamičke

ravnoteže bio je 39,0 % niži od C_{max} nakon druge doze. Vrijeme za postizanje stanja dinamičke ravnoteže iznosilo je otprilike 15 tjedana.

Tablica 4: Parametri izloženosti lonkastuksimab tesirinu

Vrijeme	C_{max} (ng/ml)	AUC _{tau} (ng • dan/ml)
2. ciklus	2795 (36,4 %)	22 082 (46,0 %)
Stanje dinamičke ravnoteže	1705 (31,6 %)	16 265 (34,9 %)

C_{max} = maksimalna predviđena koncentracija u serumu; AUC_{tau} = (engl. *area under curve*) površina ispod krivulje za interval doziranja

Podaci su prikazani kao geometrijska srednja vrijednost i koeficijent varijacije (% CV)

Apsorpcija

Zynlonta se primjenjuje kao intravenska infuzija. Nisu provedena ispitivanja s drugim putevima primjene.

Distribucija

Geometrijska srednja vrijednost (CV %) volumena distribucije lonkastuksimab tesirina iznosila je 7,14 (22,9 %) l.

Ispitivanja in vitro

SG3199 je supstrat P-glikoproteina (P-gp), ali nije supstrat proteina otpornosti karcinoma dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), polipeptidnog prijenosnika organskih aniona OATP1B1, OATP1B3 ili prijenosnika organskih kationa OCT1.

SG3199 ne inhibira P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, prijenosnik organskih aniona OAT1, OAT3, OCT2, OCT1, protein za izlučivanje više antibiotičkih lijekova MATE1, MATE2-K ili pumpu za ekskreciju žučnih soli pri klinički relevantnim koncentracijama nekonjugiranog SG3199.

Metabolizam/biotransformacija

Očekuje se da se dio lonkastuksimab tesirina koji predstavlja monoklonsko antitijelo metabolizira do malih peptida kataboličkim putevima. Mala molekula citotoksina, SG3199, metabolizira se *in vitro* pomoću CYP3A4/5.

Ispitivanja in vitro

Enzimi citokrom P450 (CYP): SG3199 ne inhibira CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A4/5 pri klinički relevantnim koncentracijama nekonjugiranog SG3199.

Eliminacija

Geometrijska srednja vrijednost (CV%) klirensa lonkastuksimab tesirina opadala je s vremenom od 0,34 l/dan (53,2 %) nakon jednostruke doze do 0,26 l/dan (37,2 %) u stanju dinamičke ravnoteže. Srednja vrijednost (standardna devijacija) poluvijeka lonkastuksimab tesirina iznosila je 15,8 (6,26) dana u 1. ciklusu primjene i 20,5 (5,72) dana u stanju dinamičke ravnoteže.

Izlučivanje

Glavni putevi izlučivanja SG3199 još nisu ispitani u ljudi. Podaci prikupljeni u životinjskom modelu (štakoru) pokazuju minimalno izlučivanje putem bubrega. Nema dostupnih kliničkih podataka.

Posebne populacije

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici lonkastuksimab tesirina na temelju dobi (20 - 94 godina), spola, rase (bijelci naspram crnci), tjelesne težine (42,1 do 160,5 kg), ECOG statusa (0 do 2) ili blagog do umjerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 do <90 ml/min izračunat korištenjem Cockcroft-Gaultove jednadžbe).

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Klirens lonkastuksimab tesirina u bolesnika s blago do umjerenom oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 30 do <90 ml/min izračunat korištenjem Cockcroft-Gaultove jednadžbe) nije bio značajno različit od onoga u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Podaci za SG3199 prikupljeni u životinjskom modelu (štakoru) pokazuju minimalno izlučivanje putem bubrega. Nema dostupnih kliničkih podataka.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Blago oštećenje funkcije jetre (ukupni bilirubin \leq gornje granice normale i AST $>$ gornje granice normale, ili ukupni bilirubin >1 do $1,5 \times$ gornje granice normale i bilo koja razina AST-a) može povećati izloženost nekonjugiranom SG3199, međutim nije bilo klinički značajnog učinka na farmakokinetiku lonkastuksimab tesirina.

Zynlonta nije ispitivana u bolesnika s umjerenom do teško oštećenom funkcijom jetre (ukupni bilirubin $>1,5 \times$ gornje granice normale uz bilo koju vrijednost AST-a).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Karcinogenost

Ispitivanja karcinogenosti nisu provedena s lonkastuksimab tesirinom ili SG3199.

Genotoksičnost

SG3199 se pokazao genotoksičnim putem klastogenog mehanizma u *in vitro* testu mikronukleusa i u testu kromosomske aberacije na ljudskim limfocitima. Ovi rezultati odgovaraju farmakološkim učincima SG3199 kao lijeka koji kovalentno unakrsno vezuje DNA. Rezultati testa povratnih mutacija bakterija (Amesov test) bili su nejasni zbog citotoksičnosti.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ciljana ispitivanja reproduktivne toksičnosti u životinja s lonkastuksimab tesirinom.

Međutim, citotoksična komponenta Zynlonte, SG3199, unakrsno veže DNA, genotoksična je i toksična za stanice koje se brzo dijele, što upućuje da može biti uzrok embriofetalne toksičnosti.

Plodnost

Ispitivanja utjecaja na plodnost nisu provedena s lonkastuksimab tesirinom.

Rezultati dobiveni u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza s intravenskom primjenom lonkastuksimab tesirina u *cynomolgus* majmuna, ukazuju na moguće oštećenje reproduktivne funkcije i plodnosti muškarca. Primjena lonkastuksimab tesirina na *cynomolgus* majmunima svaka 3 tjedna u dozi od 0,6 mg/kg u ukupno 2 doze, ili svaka 3 tjedna u dozi od 0,3 mg/kg tijekom 13 tjedana u ukupno 5 doza, imalo je za posljedicu štetne učinke koji su uključivali smanjenje mase i/ili veličine testisa i epididimisa, atrofiju sjemenih kanalića, degeneraciju zametnih stanica i/ili smanjenje količine sperme u epididimisu. Doza od 0,3 mg/kg u životinja imala je za posljedicu izloženost (AUC) koja je bila oko 3 puta veća od izloženosti maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude od 0,15 mg/kg. Promjene nisu bile reverzibilne nakon isteka razdoblja oporavka od 12 tjedana nakon razdoblja doziranja od

4 do 13 tjedana.

Toksičnost

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na *cynomolgus* majmunima, intravenska primjena lonkastuksimab tesirina bila je udružena s renalnom toksičnosti, uključujući porast mase bubrega i nefropatiju s varijabilnom reverzibilnom upalom i fibrozom.

U *cynomolgus* majmuna primijećene su crne mrlje na koži moguće povezane s fototoksičnošću i bile su i dalje prisutne nakon razdoblja od 12 tjedana bez terapije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
L-histidinklorid
Polisorbat 20
Saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek ne smije se miješati ili primjenjivati u infuziji s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine

Rekonstituirana otopina

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirana otopina mora se odmah upotrijebiti. Ako se odmah ne upotrijebi, vrijeme i uvjeti čuvanja do upotrebe odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti duže od 4 sata u hladnjaku (2 °C - 8 °C) ili 4 sata na sobnoj temperaturi (20 °C - 25 °C), osim ako rekonstitucija nije učinjena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Kemijska i fizikalna stabilnost do upotrebe rekonstituirane otopine utvrđena je do najviše 4 sata u hladnjaku (2 °C - 8 °C) ili 4 sata na sobnoj temperaturi (20 °C - 25 °C).

Razrijeđena otopina

S mikrobiološkog stajališta, pripremljena otopina za infuziju mora se odmah upotrijebiti. Ako se odmah ne upotrijebi, vrijeme i uvjeti čuvanja do upotrebe odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti duže od 24 sata u hladnjaku (2 °C - 8 °C) ili 8 sati na sobnoj temperaturi (20 °C - 25 °C), osim ako razrjeđivanje nije učinjeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Kemijska i fizikalna stabilnost do upotrebe pripremljene otopine za infuziju utvrđena je do najviše 24 sata na sobnoj temperaturi (20 °C - 25 °C).

Nemojte upotrijebiti lijek ako uvjeti čuvanja prekorače ograničenja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica (prozirno staklo tipa 1) zatvorena čepom (teflonom obložena guma), s aluminijskim zatvaračem i plastičnom *flip-off* kapicom, koja sadrži 10 mg lonkastuksimab tesirina. Pakiranje sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće mjere predostrožnosti

Zynlonta sadrži citotoksičnu komponentu i mora se primjenjivati samo pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u primjeni citotoksičnih lijekova. Moraju se primjenjivati odgovarajući postupci za rukovanje i zbrinjavanje antineoplastičnih i citotoksičnih lijekova.

Sve vrijeme rukovanja ovim lijekom moraju se poštovati odgovarajuće aseptične tehnike.

Rekonstituirani lijek ne sadrži konzervans i namijenjen je samo za jednokratno doziranje.

Zynlonta se mora prije primjene rekonstituirati pomoću sterilne vode za injekcije i razrijediti u vrećici za intravensku infuziju koja sadrži 5 %-tnu otopinu glukoze.

Rekonstituirana otopina i razrijeđena otopina za infuziju ne smiju se zamrzavati ili izlagati izravnom sunčevom svjetlu.

Izračunavanje doze

Izračunavanje ukupne potrebne doze (mg) temelji se na bolesnikovoj težini i propisanoj dozi (vidjeti dio 4.2).

- Može biti potrebno više od jedne bočice da bi se postigla izračunata doza.

Rekonstitucija praška za koncentrat

- Svaku bočicu praška za koncentrat treba razrijediti s 2,2 ml sterilne vode za injekcije tako da se pri njenom uštrcavanju struja vode usmjeri prema unutrašnjoj stijenci bočice kako bi se dobila konačna koncentracija od 5 mg/ml.
- Nježno zarotirajte bočicu kružnim pokretima dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte mućkati.
- Pregledajte ima li u rekonstituiranoj otopini čestica i je li promijenila boju. Otopina mora biti bistra do lagano opalescentna, bezbojna do žućkasta. Nemojte upotrijebiti ako je rekonstituirana otopina promijenila boju, zamućena ili sadrži vidljive čestice.
- Nakon rekonstitucije bacite neiskorištenu bočicu ako je prekoračeno preporučeno vrijeme čuvanja.

Razrjeđivanje u vrećici za intravensku infuziju

- Sterilnom štrcaljkom iz bočice s rekonstituiranom otopinom izvucite potrebni volumen. Neiskorišteni dio preostao u bočici bacite.
- Izračunati volumen rekonstituirane otopine Zynlonte dodajte u vrećicu za intravensku infuziju od 50 ml koja sadrži **5 %-tnu otopinu glukoze**.
- Nježno promiješajte vrećicu za intravensku infuziju tako da je polagano okrenete naopako. Nemojte mućkati.

- Nisu primijećene inkompatibilnosti između Zynlonte i vrećica za intravensku infuziju načinjenih od materijala koji sadrže polivinilklorid (PVC), poliolefin (PO) i PAB (kopolimer etilena i propilena).
- Zynlonta se mora primijeniti putem za to namijenjene infuzijske linije sa sterilnim, nepirogenim ugrađenim ili dodanim filtrom (veličine pora 0,2 ili 0,22 mikrometra) koji slabo veže proteine, i kateterom.

Zbrinjavanje

Zynlonta je samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1695/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. prosinca 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Zynlonta u promet, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora u svakoj zemlji članici s nacionalnim nadležnim tijelom usuglasiti sadržaj i oblik materijala za minimizaciju rizika fototoksičnosti, uključujući komunikacijska sredstva, modalitete distribucije i druge aspekte programa.

Materijal za dodatnu minimizaciju rizika ima za cilj smanjiti rizik od reakcija fotoosjetljivosti.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora u svakoj zemlji članici u kojoj je Zynlontu stavljen na tržište osigurati da svi zdravstveni radnici od kojih se očekuje da će propisivati Zynlontu, i svi bolesnici za koje se očekuje da će primati Zynlontu, prime sljedeći materijal za minimizaciju rizika:

- Kartica upozorenja za bolesnika
 - Kartice upozorenja za bolesnika dostavit će se liječnicima koji propisuju Zynlontu kako bi ih podijelili bolesnicima koji primaju Zynlontu (lonkastuksimab tesirin) za liječenje relapsnog ili refraktornog difuznog limfoma velikih B-stanica (DLBCL) ili B-staničnog limfoma visokog stupnja (HGBL)
 - Ovu karticu bolesnici moraju uvijek nositi sa sobom i ona im pruža sljedeće važne sigurnosne informacije:
 - Liječenje Zynlontom u bolesnika može povećati rizik od reakcija fotoosjetljivosti
 - Znakovi i simptomi reakcija fotoosjetljivosti
 - Upute kako izbjeći izlaganje izravnoj i neizravnoj sunčevoj svjetlosti i kako kontaktirati zdravstvenog radnika kada izbiju kožne promjene
 - Upozorenje za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika u bilo kojem trenutku, uključujući hitna stanja, da bolesnik prima Zynlontu

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
U cilju potvrde djelotvornosti i sigurnosti lonkastuksimab tesirina u liječenju odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim difuznim limfomom velikih B-stanica (DLBCL) i B-staničnim limfomom visokog stupnja (HGBL) nakon primjene dviju ili više linija sistemske terapije, nositelj odobrenja mora podnijeti konačne rezultate ispitivanja ADCT-402-311 (LOTIS-5), ispitivanja faze 3 lonkastuksimab tesirina u kombinaciji s rituksimabom (Lonca R) u usporedbi s imunokemoterapijom u bolesnika s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om.	Q4/2025
U cilju potvrde sigurnosti lonkastuksimab tesirina u liječenju odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim difuznim limfomom velikih B-stanica (DLBCL) i B-staničnim limfomom visokog stupnja (HGBL) nakon primjene dviju ili više linija sistemske terapije, nositelj odobrenja mora podnijeti konačne rezultate iz ispitivanja ADCT-402-201, ispitivanja faze 2 u jednoj skupini ispitanika o djelotvornosti i sigurnosti lonkastuksimab tesirina u bolesnika s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om.	Q4/2023

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Zynlonta 10 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
lonkastuksimab tesirin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 10 mg lonkastuksimab tesirina.
Nakon rekonstitucije jedan ml sadrži 5 mg lonkastuksimab tesirina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

L-histidin, L-histidinklorid, polisorbat 20, saharoza

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično
Nemojte mućkati.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1695/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zynlonta 10 mg prašak za koncentrat
lonkastuksimab tesirin
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

i.v. nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 mg

6. DRUGO

Citotoksično

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Zynlonta 10 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju lonkastuksimab tesirin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zynlonta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Zynlontu
3. Kako se primjenjuje Zynlonta
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zynlontu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zynlonta i za što se koristi

Zynlonta je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar lonkastuksimab tesirin.

Zynlonta se koristi u odraslih za liječenje određene vrste raka koji se naziva **difuzni limfom velikih B-stanica** (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) koji:

- se ponovno pojavio (relapsirao je) nakon dvije ili više provedenih terapija, ili koji
- ne reagira na prethodno provedene terapije (refraktan je).

Difuzni limfom velikih B-stanica je rak koji se razvija iz vrste bijelih krvnih stanica koje se nazivaju B-limfociti (koji se još nazivaju B-stanice).

Obratite se liječniku ili medicinskoj sestri ako imate pitanja o tome kako Zynlonta djeluje ili zašto je taj lijek propisan Vama.

Kako Zynlonta djeluje?

Lonkastuksimab tesirin se sastoji od 2 dijela; antitijela (vrste bjelančevine koja ima zadatak prepoznati i vezati se na određenu metu) i citotoksičnog lijeka (lijeka koji ima sposobnost usmrtiti stanice, uključujući stanice raka). Antitijelo u ovom lijeku predviđeno je da se veže na CD19, bjelančevinu koja se nalazi na površini B-stanica. Kada se antitijelo veže na te stanice, uključujući stanice raka, lijek ulazi u stanice i usmrćuje ih.

2. Što morate znati prije nego primite Zynlontu

Ne smijete primiti Zynlontu ako ste alergični na lonkastuksimab tesirin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Zynlontu ako:

- imate ili ste nedavno imali **aktivnu infekciju**
- imate **problema s jetrom**; simptomi mogu uključivati žutu obojenost kože i očiju (žuticu). Liječnik će Vas nadzirati tijekom liječenja radi pojave nuspojava.
- ste **trudni ili namjeravati zatrudnjeti**. Zynlonta može naškoditi Vašem nerođenom djetetu (za više informacija pogledajte dio „Trudnoća, Dojenje i Plodnost“).

Obratite se odmah svom liječniku ili medicinskoj sestri ako se pojavi neka od sljedećih ozbiljnih nuspojava.

Infekcije

Ozbiljne infekcije, uključujući infekcije koje mogu uzrokovati smrt, pojavile su se u osoba koje su liječene Zynlontom. **Obratite se odmah svom liječniku ili medicinskoj sestri** ako se pojave novi ili pogoršaju postojeći znakovi ili simptomi infekcije navedeni u dijelu 4. pod „Ozbiljne nuspojave“.

Zadržavanje tekućine

Vaše tijelo može zadržavati previše tekućine tijekom liječenja Zynlontom. Ovo može biti ozbiljno.

Obratite se odmah svom liječniku ili medicinskoj sestri ako se pojave znakovi ili simptomi zadržavanja tekućine, navedeni u dijelu 4. pod „Ozbiljne nuspojave“. Liječnik će primijeniti odgovarajuće liječenje zadržavanja tekućine. Ako se kod Vas pojavi ozbiljno oticanje, liječnik može prekinuti s primjenom lijeka dok se oticanje ne povuče.

Smanjenje broja krvnih stanica (trombocita, eritrocita i leukocita)

Smanjenje razina određenih krvnih stanica (smanjen broj krvnih stanica) može biti ozbiljno ili teško. Za vrijeme liječenja Zynlontom Vaš liječnik ili medicinska sestra pratit će broj Vaših krvnih stanica.

Obratite se odmah svom liječniku ili medicinskoj sestri ako znakovi ili simptomi infekcije, navedeni u dijelu 4. pod „Ozbiljne nuspojave“. Smanjen broj krvnih stanica može biti razlog nastanka infekcije.

Kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije pojavljivale su se u bolesnika liječenih Zynlontom. Izlaganje sunčevom svjetlu (uključujući izlaganje kroz prozorsko ili automobilsko staklo) može uzrokovati teške sunčane opekline. Važno je koristiti sredstva za zaštitu od sunčevog zračenja i odgovarajuću odjeću, kako bi se spriječile sunčane opekline. **Obratite se odmah svom liječniku ili medicinskoj sestri** ako se pojave nove ili pogoršaju teške kožne reakcije. Znakovi i simptomi su navedeni u dijelu 4. pod „Moguće nuspojave“.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati u djece i osoba mlađih od 18 godina. To je zato što nema podataka o njegovoj primjeni u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Zynlonta

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli **uzeti bilo koje druge lijekove**.

Kontracepcija (muškarci i žene)

Žene koje mogu zatrudnjeti moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja Zynlontom i još 10 mjeseci nakon primjene posljednje doze.

Muškarci čije partnerice mogu zatrudnjeti **moraju upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju** za vrijeme liječenja Zynlontom i još 7 mjeseci nakon primjene posljednje doze. Savjetujte se s liječnikom o učinkovitim metodama kontracepcije.

Trudnoća

Morate izbjeći zatrudnjeti ako primete ovaj lijek. **Obratite se odmah svom liječniku** ako zatrudnite ili mislite da ste trudni za vrijeme liječenja Zynlontom. Liječnik može učiniti test na trudnoću prije početka liječenja Zynlontom.

Dojenje

Nemojte dojiti za vrijeme liječenja i još 3 mjeseca nakon primjene posljednje doze lijeka. Nije poznato prelazi li Zynlonta u majčino mlijeko.

Plodnost

Zynlonta **može uzrokovati probleme s plodnošću u muškaraca**, što može utjecati na njihovu sposobnost da začnu dijete. Možete potražiti savjet kako pohraniti spermiju prije početka liječenja. Za više informacija obratite se svom liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zynlonta ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako imate reakciju povezanu s infuzijom, osjećate se umorno, slabo ili imate omaglicu (pogledajte dio 4.), nemojte upravljati automobilom, biciklom ili upotrebljavati alate ili radne strojeve dok se ne počnete osjećati bolje.

Za više informacija o nuspojavama pogledajte dio 4.

3. Kako se primjenjuje Zynlonta

Zynlonta se primjenjuje pod nadzorom liječnika iskusnog u primjeni ove vrste liječenja. Primjenjuje se **u venu** kao drip (infuzija) **u trajanju od 30 minuta**.

Doza ovog lijeka ovisi o Vašoj tjelesnoj težini. Uobičajena početna doza je 0,15 mg na svaki kilogram Vaše tjelesne težine.

Tablica u nastavku prikazuje preporučenu dozu za svaki terapijski ciklus.

Preporučena doza	Ciklus
0,15 mg po kg svakih 21 dan	1. ciklus
0,15 mg po kg svakih 21 dan	2. ciklus
0,075 mg po kg svakih 21 dan	Od 3. ciklusa nadalje

Liječnik Vam može sniziti dozu ako budete imali ozbiljnih nuspojava.

Uzimanje deksametazona sa Zynlontom

Za vrijeme liječenja Zynlontom primat ćete još jedan lijek koji se naziva deksametazon, a koji smanjuje nuspojave koje su posljedica liječenja.

Dobivat ćete 4 mg deksametazona ili kroz usta ili u venu dva puta na dan tijekom tri dana, počevši dan prije početka terapije Zynlontom.

Ako ne primite deksametazon dan prije početka liječenja, morate ga primiti najmanje 2 sata prije nego primite Zynlontu.

Kako često ćete primiti Zynlontu

Zynlonta se obično primjenjuje svaka 3 tjedna (1. i 21. dana ciklusa).

- Liječnik će Vam davati lijekove prije svake infuzije kako bi se smanjila šansa za nastanak nuspojava.
- Liječnik može prekinuti liječenje, odgoditi liječenje ili promijeniti dozu Zynlonte ako se pojave teške nuspojave (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave).
- Liječnik će Vam redovito obavljati krvne pretrage radi provjere nuspojava Zynlonte.
- Vaš će liječnik odlučiti koliko Vam je ciklusa terapije potrebno.

Ako primite više Zynlonte nego što ste trebali

Budući da se infuzija primjenjuje pod nadzorom liječnika ili drugog odgovarajuće obučenog osoblja, nije vjerojatno da će doći do predoziranja. Ako slučajno primite previše lijeka, liječnik će Vas nadzirati i primijeniti dodatno liječenje ako je potrebno.

Ako ste propustili dozu Zynlonte

Ako ste propustili primiti dozu Zynlonte, morate je primiti što je prije moguće. Možda će biti potrebno promijeniti raspored primjene sljedeće planirane doze kako bi se osiguralo da se primijeni 21 dan nakon što se primijeni propuštena doza. Mora se održati interval između doza od 21 dana.

Ako prestanete primati Zynlontu

Ne smijete prekinuti terapiju ranije bez da se najprije savjetujete sa svojim liječnikom.

Liječenje limfoma Zynlontom obično zahtjeva određeni broj infuzija. Broj infuzija koji morate primiti ovisi o tome kako reagirate na terapiju. Stoga, čak i ako primijetite da se Vaši simptomi poboljšavaju, morate nastaviti s primanjem Zynlonte, sve dok liječnik ne odluči da morate prekinuti s primanjem lijeka. Ako se liječenje prerano prekine, simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi primjene ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Sljedeće nuspojave prijavljene su s primjenom ovog lijeka:

Ozbiljne nuspojave

Infekcije

Ozbiljne infekcije, uključujući infekcije koje mogu uzrokovati smrt, pojavile su se u osoba liječenih Zynlontom. **Obratite se odmah svom liječniku** ako se pojavi neki od sljedećih znakova ili simptoma:

- vrućica
- zimica
- simptomi nalik gripi (kašalj, umor ili slabost, bolovi u tijelu)
- jaka glavobolja
- porezotine ili ogrebotine koje su crvene, tople, otečene ili bolne

Zadržavanje tekućine

Tijekom liječenja Zynlontom Vaše tijelo može zadržavati više tekućine. To može biti ozbiljno. Može se pojaviti oticanje u raznim dijelovima Vašeg tijela uključujući šake, stopala (vrlo često), trbuh (često) ili oko unutarnjih organa poput srca (često) i pluća (vrlo često).

Obratite se odmah svom liječniku ako se pojavi neki od sljedećih znakova ili simptoma:

- bol u prsima (često)
- otežano disanje (vrlo često)
- oticanje u bilo kojem dijelu tijela (vrlo često)

Smanjenje broja krvnih stanica

Smanjenje broj krvnih stanica (vrlo često) može biti ozbiljno ili teško. Za vrijeme liječenja Zynlontom Vaš liječnik ili medicinska sestra pratit će broj Vaših krvnih stanica. **Obratite se odmah svom liječniku ili medicinskoj sestri** ako primijetite modrice ili krvarenje, ili neki od gore navedenih znakova i simptoma infekcije.

Kožne reakcije

Kožne reakcije (često) pojavljivale su se u bolesnika liječenih Zynlontom. Neke od njih mogu biti ozbiljne. **Obratite se odmah svom liječniku ili medicinskoj sestri** ako se pojave nove ili pogoršaju teške kožne reakcije, uključujući:

- osjetljivost na sunčevo svjetlo uključujući reakcije nalik sunčanim opeklinama, poput guljenja kože i iritacije nakon izlaganja svjetlu
- osip koji svrbi
- mjehuri po koži
- tamne mrlje po koži
- nadražaj, oticanje, bol i/ili oštećenje kože na mjestu injekcije.

Druge nuspojave

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

Vrlo često: mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba

- umor i blijeda koža
- poremećeni rezultati krvnih pretraga:
 - o snižena razina neutrofila, vrste leukocita koji suzbijaju infekcije, ponekad s vrućicom
 - o smanjen broj trombocita što može dovesti do pojave krvarenja i modrica
 - o problemi s jetrom
- gubitak apetita
- mučnina ili povraćanje
- proljev
- bol u želucu
- zatvor
- crvenilo kože
- osip
- svrbež

Često: mogu se javiti kod manje od 1 na 10 osoba

- infekcije pluća uključujući bronhitis ili upalu pluća
- infekcije nosa i grla
- osip koji karakteriziraju ravna, crvena područja na koži prekrivena malim, uzdignutim izbočinama
- bol u mišićima
- bol u zglobovima
- bol u leđima i vratu
- bol u rukama i nogama
- nedostatak energije

Manje često: mogu se javiti kod manje od 1 na 10 osoba

- izbočine na koži ispunjene gnojem
- neugodan osjećaj u udovima
- neugodan osjećaj u mišićima i kostima
- upala ovojnice oko srca

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- paukolike vene (puknute krvne žilice u blizini površine kože)
- mjehuri
- osip koji se sastoji od sitnih do malih mjehura ispunjenih tekućinom

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zynlontu

Zynlontu će čuvati liječnik ili ljekarnik u bolnici ili klinici u kojoj se liječite. Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra odgovorni su za čuvanje lijeka i propisno zbrinjavanje neiskorištenog lijeka. Sljedeće informacije namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i iza oznake „EXP” na bočici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Rekonstituiranu otopinu i razrijeđenu otopinu za infuziju ne smije se zamrzavati ili izlagati izravnoj sunčevoj svjetlosti.

Zynlonta je citotoksični lijek. Moraju se poštovati posebni postupci za rukovanje i zbrinjavanje.

Vaš liječnik ili ljekarnik odgovoran je za pravilno zbrinjavanje neiskorištenog lijeka. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zynlonta sadrži

- **Djelatna tvar** je lonkastuksimab tesirin. Jedna bočica sadrži 10 mg lonkastuksimab tesirina. Nakon rekonstitucije jedan ml sadrži 5 mg lonkastuksimab tesirina.
- **Drugi sastojci** su: L-histidin, L-histidinklorid, polisorbit 20, saharoza.

Kako Zynlonta izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek je bijeli do bjeličasti prašak, u obliku kolačića. Isporučuje se u staklenoj bočici i samo je za jednokratnu primjenu. Prašak se mora rekonstituirati i razrijediti prije infuzije.

Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Potrebno je primjenjivati odgovarajuće postupke za rukovanje i zbrinjavanje lijekova protiv raka.

Rekonstitucija praška za koncentrat

- Svaku bočicu praška za koncentrat treba razrijediti s 2,2 ml sterilne vode za injekcije tako da se pri njenom uštrcavanju struja vode usmjeri prema unutrašnjoj stijenci bočice kako bi se dobila konačna koncentracija od 5 mg/ml.
- Nježno zarotirajte bočicu kružnim pokretima dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte mućkati.
- Pregledajte ima li u rekonstituiranoj otopini čestica i je li promijenila boju. Otopina mora biti bistra do lagano opalescentna, bezbojna do žućkasta. Nemojte upotrijebiti ako je rekonstituirana otopina promijenila boju, zamućena ili sadrži vidljive čestice.
- Nakon rekonstitucije bacite neiskorištenu bočicu ako je prekoračeno preporučeno vrijeme čuvanja.

Razrjeđivanje u vrećici za intravensku infuziju

- Sterilnom štrcaljkom iz bočice s rekonstituiranom otopinom izvucite potrebni volumen. Neiskorišteni dio preostao u bočici bacite.
- Izračunati volumen rekonstituirane otopine Zynlonte dodajte u vrećicu za intravensku infuziju od 50 ml koja sadrži **5 %-tnu otopinu glukoze**.
- Nježno promiješajte vrećicu za intravensku infuziju tako da je polagano okrenete naopako. Nemojte mućkati.
- Nisu primijećene inkompatibilnosti između Zynlonte i vrećica za infuziju načinjenih od materijala koji sadrže polivinilklorid (PVC), poliolefin (PO) i PAB (kopolimer etilena i propilena).
- Zynlonta se mora primijeniti putem za to namijenjene infuzijske linije sa sterilnim, nepirogenim ugrađenim ili dodanim filtrom (veličine pora 0,2 ili 0,22 mikrometra) koji slabo veže proteine, i kateterom.

Rekonstituirana otopina

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirana otopina mora se odmah upotrijebiti. Ako se odmah ne upotrijebi, vrijeme i uvjeti čuvanja do upotrebe odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti duže od 4 sata u hladnjaku (2 °C - 8 °C) ili 4 sata na sobnoj temperaturi (20 °C - 25 °C), osim ako rekonstitucija nije učinjena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Kemijska i fizikalna stabilnost do upotrebe rekonstituirane otopine utvrđena je do najviše 4 sata u hladnjaku (2 °C - 8 °C) ili 4 sata na sobnoj temperaturi (20 °C - 25 °C).

Razrijeđena otopina

S mikrobiološkog stajališta, pripremljena otopina za infuziju mora se odmah upotrijebiti. Ako se odmah ne upotrijebi, vrijeme i uvjeti čuvanja do upotrebe odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti duže od 24 sata u hladnjaku (2 °C - 8 °C) ili 8 sati na sobnoj temperaturi (20 °C - 25 °C), osim ako razrjeđivanje nije učinjeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Kemijska i fizikalna stabilnost do upotrebe pripremljene otopine za infuziju utvrđena je do najviše 24 sata na sobnoj temperaturi (20 °C - 25 °C).