

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zynlonta 10 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg lonkastuksimab tesiren.

Etter rekonstituering inneholder hver ml 5 mg lonkastuksimab tesiren.

Lonkastuksimab tesiren er et CD19-rettet antistoff- og alkylende konjugat, bestående av et humanisert IgG1 kappa monoklonalt antistoff, produsert i ovarieceller fra kinesiske hamstre med rekombinant DNA-teknologi, og konjugert til SG3199, et pyrrolbenzodiazepin (PBD) dimer-cytotoksisk alkylende middel, via en protease-spaltbar valin-alanin-linker. SG3199 festet til linkerene er betegnet som SG3249, også kjent som tesirin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvit til off-white lyofilisert pulver, som har et kakeaktig utseende.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zynlonta som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) høygradig B-cellelymfom (HGBL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zynlonta må kun administreres under tilsyn av helsepersonell med erfaring i diagnostisering og behandling av kreftpasienter.

Dosering

Den anbefalte dosen av Zynlonta er 0,15 mg/kg hver 21. dag i 2 sykluser, etterfulgt av 0,075 mg/kg hver 21. dag for påfølgende sykluser inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Premedisinering med deksametason

Med mindre det er kontraindisert, skal deksametason 4 mg administreres oralt eller intravenøst to ganger daglig i 3 dager, fra dagen før administrering av Zynlonta for å redusere pyrrolbenzodiazepin (PBD)-relaterte toksisiteter. Hvis administrering av deksametason ikke starter dagen før Zynlonta, bør oral eller intravenøs deksametason starte minst 2 timer før administrering av Zynlonta.

Forsinkede eller utelatte doser

Hvis en planlagt dose av Zynlonta utelates, bør den administreres så snart som mulig, og administreringsplanen bør justeres for å opprettholde et 21-dagers intervall mellom dosene.

Dosemodifikasjon

For dosemodifikasjon for hematologiske og ikke-hematologiske bivirkninger (se pkt. 4.8), se tabell 1 nedenfor.

Tabell 1: Dosemodifikasjon av Zynlonta for hematologiske og ikke-hematologiske bivirkninger

Bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Dosemodifikasjon
Hematologiske bivirkninger		
Nøytropeni (se pkt. 4.8).	Absolutt nøytrofilitall lavere enn $1 \times 10^9/l$	Hold tilbake Zynlonta til nøytrofitallet går tilbake til $1 \times 10^9/l$ eller høyere
Trombocytopeni (se pkt. 4.8)	Blodplateverdi lavere enn 50 000/mcl	Hold tilbake Zynlonta til blodplateverdien går tilbake til 50 000/mcl eller høyere
Ikke-hematologiske bivirkninger		
Ødem eller effusjon (se pkt. 4.8)	Grad 2 eller høyere	Hold tilbake Zynlonta til toksisiteten reduseres til grad 1 eller lavere
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3 eller høyere	Hold tilbake Zynlonta til toksisiteten reduseres til grad 1 eller lavere

Hvis doseringen er forsinket med mer enn 3 uker på grunn av toksisitet relatert til Zynlonta, bør påfølgende doser reduseres med 50 %. Hvis toksisitet krever dosereduksjon etter den andre dosen på 0,15 mg/kg (syklus 2), bør pasienten få dosen på 0,075 mg/kg i syklus 3. Hvis toksisitet oppstår igjen etter to dosereduksjoner etter en bivirkning, bør permanent seponering av Zynlonta vurderes.

Eldre

Ingen dosejustering av Zynlonta er nødvendig for pasienter i alderen ≥ 65 år (se pkt. 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Zynlonta kreves hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Zynlonta er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr 15 til 29 ml/min). Effekten av alvorlig nedsatt nyrefunksjon og terminal nyresykdom, med eller uten hemodialyse, på lonkastuksimab tesirens farmakokinetikk er ukjent. Ytterligere overvåking for bivirkninger kan være nødvendig hos disse pasientene når lonkastuksimab tesiren administreres.

For SG3199 viser data samlet i en dyremodell (rotte) minimal nyreutskillelse. Ingen kliniske data er tilgjengelige.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering anbefales for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin \leq øvre grense for normal [ULN] og aspartataminotransferase [ASAT] $>$ ULN eller total bilirubin >1 til $1,5 \times$ ULN og enhver ASAT).

Zynlonta har ikke blitt undersøkt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $>1,5 \times$ ULN og enhver ASAT).

Overvåking for bivirkninger er anbefalt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av lonkastuksimab tesiren hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Zynlonta er til intravenøs bruk.

Infusjonen administreres over 30 minutter gjennom en intravenøs slange.

Ekstravasasjon av Zynlonta har vært forbundet med irritasjon, hevelse, smerte og/eller vevsskade, som kan være alvorlig (se pkt. 4.8). Infusjonsstedet bør overvåkes for mulig subkutan infiltrasjon under administrering av legemidlet.

Zynlonta må rekonstitueres og fortynnes ved bruk av aseptisk teknikk under tilsyn av helsepersonell. Det må administreres ved hjelp av en dedikert infusjonsslange utstyrt med et sterilt, ikke-pyrogen, lavproteinbindende integrert- eller tilleggsfilter (0,2 eller 0,22 mikrometer porestørrelse) og kateter.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Dette legemidlet inneholder en cytotoxisk komponent som er kovalent festet til det monoklonale antistoffet (se spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering i pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Effusjon og ødem

Alvorlig effusjon og ødem er rapportert hos pasienter behandlet med Zynlonta (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes for nye eller forverrede ødemer eller effusjoner. Zynlonta skal holdes tilbake for ødem eller effusjon grad 2 eller høyere eller til toksisiteten forsvinner. Bildediagnostikk bør vurderes hos pasienter som utvikler symptomer på pleural effusjon eller perikardal effusjon, som ny eller forverret dyspné, brystmerter og/eller ascites som hevelse i buken og oppblåsthet. Hensiktsmessig medisinsk behandling for ødem eller effusjoner bør iverksettes (se pkt. 4.2).

Myelosuppresjon

Behandling med Zynlonta kan forårsake alvorlig eller kraftig myelosuppresjon, inkludert nøytropeni, trombocytopeni og anemi (se pkt. 4.8).

Fullstendige blodcelleverdier bør overvåkes før hver dose av Zynlonta. Cytopenier kan kreve hyppigere laboratorieovervåking og/eller avbrudd, dosereduksjon eller seponering av Zynlonta. Profylaktisk administrering av granulocytstimulerende faktor bør vurderes, etter behov (se pkt. 4.2).

Infeksjoner

Dødelige og alvorlige infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner, er rapportert hos pasienter behandlet med Zynlonta (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes for nye eller forverrede tegn eller symptomer som tyder på infeksjon. For infeksjon av grad 3 eller 4 bør Zynlonta holdes tilbake til infeksjonen er forsvunnet (se pkt. 4.2).

Fotosensitivitet og hudreaksjoner

Alvorlig hudreaksjoner er rapportert hos pasienter behandlet med Zynlonta. I kliniske studier med Zynlonta ble orale og topikale kortikosteroider og anti-pruritisk behandling brukt til å behandle hudreaksjoner (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes for nye eller forverrede hudreaksjoner, inkludert fotosensitivitetsreaksjoner. Zynlonta bør holdes tilbake for alvorlige (grad 3) hudreaksjoner inntil de er forsvunnet (se pkt. 4.2). Pasienter bør rådes til å minimere eller unngå eksponering for direkte naturlig eller kunstig sollys, inkludert eksponering gjennom glassvinduer. Pasienter bør instrueres om å beskytte huden mot eksponering for sollys ved å bruke solbeskyttende klær og/eller bruk av solkrem. Hvis det oppstår en hudreaksjon eller utslett, bør dermatologisk konsultasjon vurderes (se pkt. 5.3).

Embryoføtal toksisitet

Zynlonta kan forårsake embryoføtal skade når det administreres til en gravid kvinne fordi det inneholder en gentoksisk forbindelse (SG3199), som påvirker aktivt delende celler.

Gravide kvinner bør informeres om den potensielle risikoen for fosteret. Kvinner i fertil alder bør rådes til å bruke effektiv prevensjon under behandling med Zynlonta og i 10 måneder etter siste dose. Menn med partnere i fertil alder bør rådes til å bruke effektiv prevensjon under behandling med Zynlonta og i 7 måneder etter siste dose (se pkt. 4.6).

Fertilitet

I prekliniske studier var lonkastuksimab tesiren assosiert med testikkeltoksisitet, så det kan svekke mannlig reproduksjonsfunksjon og fertilitet (se pkt. 5.3).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført hos mennesker for lonkastuksimab tesiren, fritt tesirin, SG3199 og relaterte metabolitter.

Det forventes ingen klinisk viktige farmakokinetiske interaksjoner (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner

Kvinner i fertil alder bør rådes til å bruke effektiv prevensjon under behandling med lonkastuksimab tesiren og i minst 10 måneder etter siste dose.

Menn

På grunn av potensialet for gentoksisitet, bør menn med partnere i fertil alder rådes til å bruke effektiv prevensjon under behandling med lonkastuksimab tesiren og i minst 7 måneder etter siste dose.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av lonkastuksimab tesiren hos gravide kvinner. Ingen reproduksjonsstudier på dyr er utført med lonkastuksimab tesiren. Zynlonta kan forårsake embryoføtal toksisitet når det administreres til en gravid kvinne fordi det inneholder en gentoksisk forbindelse (SG3199), som påvirker aktivt delende celler. Zynlonta anbefales ikke under graviditet med mindre den potensielle fordelene for kvinnen oppveier den potensielle risikoen for fosteret. Zynlonta er ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Graviditetstesting anbefales før oppstart av Zynlonta.

Amming

Det er ingen data om tilstedeværelsen av lonkastuksimab tesiren eller SG3199 i morsmelk hos mennesker, effekten på barnet som ammes eller melkeproduksjonen. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med Zynlonta og i minst 3 måneder etter siste dose.

Fertilitet

Basert på resultatene fra dyrestudier, kan lonkastuksimab tesiren svekke mannlig fertilitet (se pkt. 5.3). Derfor bør menn som behandles med dette legemidlet rådes til å vurdere å lagre sædprøver før behandlingen startes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zynlonta har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Utømmelse er imidlertid rapportert hos pasienter som tar lonkastuksimab tesiren, og dette bør tas i betraktning når de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene med lonkastuksimab tesiren var økt γ -glutamyltransferase (35,8 %), nøytropeni (34,9 %), utømmelse (30,2 %), anemi (28,8 %), trombocytopeni (28,4 %), kvalme (26,5 %), perifert ødem (23,3 %) og utslett (20,0 %). De hyppigste svært alvorlige bivirkningene (\geq grad 3) var nøytropeni (24,2 %), økt γ -glutamyltransferase (17,2 %), trombocytopeni (15,8 %), anemi (11,6 %) og infeksjoner (9,8 %).

De hyppigste alvorlige bivirkningene var febril nøytropeni (3,3 %), buksmerter, dyspné og pleural effusjon (1,9 % hver). Lungeinfeksjon ble identifisert som en bivirkning forbundet med dødelig utfall (0,5 %).

De hyppigste bivirkningene som førte til seponering av behandlingen var økt γ -glutamyltransferase (8,8 %), perifert ødem (2,8 %), trombocytopeni (1,9 %), pleural og perikardiell effusjon (1,4 % hver).

Frekvensen av doseendring eller avbrudd på grunn av bivirkninger var 47,4 %. Den hyppigste bivirkningen som førte til dosereduksjon var økt γ -glutamyltransferase (3,3 %), og de hyppigste bivirkningene som førte til doseforsinkelse var økt γ -glutamyltransferase (17,7 %), nøytropeni (11,2 %) og trombocytopeni (7,9 %).

Bivirkningstabell

Hyppigheten av bivirkninger er basert på 215 pasienter med residiverende eller refraktær DLBCL, som fikk Zynlonta alene som en intravenøs infusjon ved anbefalt startdose (0,15 mg/kg) i to monoterapi studier, hvorav 145 pasienter deltok i den pivotale fase 2-studien ADCT-402-201

(LOTIS-2) og 70 pasienter deltok i fase 1-studien (ADCT-402-101). Disse pasientene ble eksponert for Zynlonta i median 45 dager (fra 1 til 569 dager).

Med mindre annet er angitt, er bivirkningsfrekvensene basert på bivirkningsfrekvenser av alle årsaker i de kliniske studiene, der en andel av hendelsene for en bivirkning kan ha andre årsaker enn legemidlet, som sykdommen, et annet legemiddel eller urelaterte årsaker.

Bivirkningene er presentert etter MedDRA organklassesystem og klassifisert, i henhold til frekvens, som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe presenteres bivirkninger etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger rapportert for Zynlonta hos voksne pasienter med residiverende eller refraktær DLBCL

MedDRA organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Pneumoni ^a (inkludert lungeinfeksjon) Øvre luftveisinfeksjon Nedre luftveisinfeksjon	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi Nøytropeni Trombocytopeni	Febril nøytropeni	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt	Væskeretensjon	Væskeoverbelastning
Nevrologiske sykdommer		Letargi	
Hjertesykdommer		Perikardial effusjon	Perikarditt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Pleural effusjon Dyspné ^b		
Gastrointestinale sykdommer	Buksmerter ^c Diaré Kvalme Oppkast Forstoppelse	Ascites	
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Kløe Erytem	Fotosensitivetsreaksjon Makulopapuløst utslett Hyperpigmentering av huden Pruritisk utslett Høvent ansikt Bulløs dermatitt	Pustuløst utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Nakkesmerter Smerter i ekstremiteter Ryggsmerter Muskel- og skjelettsmerter Myalgi Muskel- og skjelettsmerter i brystet	Muskel- og skjelettubehag Ubehag i lemmer

MedDRA organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem Utmattelse	Ansiktsødem Asteni Perifere hevelser Hevelser Brystsmerter ikke relatert til hjertet	Generalisert ødem Ødem
Undersøkelser	Økt γ-glutamyltransferase Økt aspartataminotransferase Økt alaninaminotransferase Økt alkalisk fosfatase i blodet		
a Bivirkninger forbundet med Grad 5 b Dyspné omfatter dyspné og anstrengelsesdyspné c Buksmerter omfatter buksmerter, ubehag i buken, smerter i nedre del av buken og smerter i øvre del av buken			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Effusjon og ødem

Alvorlig effusjon og ødem forekom hos pasienter behandlet med Zynlonta. Grad ≥ 3 ødem og effusjon forekom hos 5,6 % av pasientene. Grad 3 eller 4 perikardial effusjon forekom hos 1,4 % av pasientene. Pleural effusjon av grad 3 forekom hos 2,8 %, grad 3 perifert ødem og ascites hos 1,4 % hver, og grad 3 perifere hevelser hos 0,5 % av pasientene (se pkt. 4.4). Effusjon og ødem førte til seponering av behandlingen hos 5,1 % av pasientene. Det var ingen hendelser med dødelig utfall pga. effusjon eller ødem. Median tid til debut for grad ≥ 3 effusjon og ødem var henholdsvis 115 dager og 101 dager (se pkt. 4.4).

Myelosuppresjon

Behandling med Zynlonta kan forårsake alvorlig myelosuppresjon. Nøytropeni av grad 3 eller 4 forekom hos 24,2 %, trombocytopeni av grad 3 eller 4 hos 15,8 %, og anemi av grad 3 eller 4 hos 11,6 % av pasientene. Febril nøytropeni forekom hos 3,3 % av pasientene (se pkt. 4.4). Trombocytopeni og nøytropeni førte til seponering av behandlingen hos henholdsvis 1,9 % og 0,5 % av pasientene. Ingen pasienter seponerte behandlingen på grunn av anemi (se pkt. 4.4). Median tid til inntreden av grad 3 eller 4 nøytropeni, trombocytopeni og anemi var henholdsvis 36,0 dager, 28,5 dager og 22,0 dager (se pkt. 4.4).

Infeksjoner

Dødelige og alvorlige infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner, forekom hos pasienter behandlet med Zynlonta. Infeksjoner av grad ≥ 3 forekom hos 9,8 % av pasientene med en assosiert dødelig infeksjon hos 0,5 % av pasientene (se pkt. 4.4). Infeksjoner førte til seponering av behandlingen hos 0,9 % av pasientene.

Hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner forekom hos pasienter behandlet med Zynlonta. Hudreaksjoner av grad 3 forekom hos 3,7 % og omfatter fotosensitivitetsreaksjoner (1,4 %), utslett (0,9 %), pustuløst utslett (0,5 %), makulopapuløst utslett (0,5 %) og erytem (0,5 %) (se pkt. 4.4). Det var ingen hudreaksjoner av grad 4 eller grad 5. Tre (3) pasienter (1,4 %) seponerte Zynlonta på grunn av hudreaksjoner av grad 1–2, og ingen pasienter seponerte Zynlonta på grunn av alvorlige hudreaksjoner. Median tid til inntreden av grad 3 fotosensitivitetsreaksjoner var 32,0 dager og for grad 3 ikke-fotosensitivite hudreaksjoner 56,0 dager (se pkt. 4.4).

Alvorlige hudreaksjoner er rapportert hos pasienter behandlet med Zynlonta. I kliniske studier med Zynlonta ble orale og topikale kortikosteroider og anti-pruritisk behandling brukt til å behandle hudreaksjoner (se pkt. 4.4).

Leverfunksjonstester

Unormale leverfunksjonstester av alvorlighetsgrad ≥ 3 forekom hos 19,5 % av pasientene, med økt γ -glutamyltransferase (GGT) grad 3 eller 4 hos 17,2 % av pasientene. Økt GGT førte til doseforsinkelse, dosereduksjon og behandlingsseponering hos henholdsvis 17,7 %, 3,3 % og 8,8 % av pasientene. Økt alaninaminotransferase av grad 3 forekom hos 2,8 %, alkalisk fosfatase i blodet økte hos 1,4 %, og aspartataminotransferase økte hos 0,9 % av pasientene. Økt bilirubin i blodet ble observert hos 2,8 % av pasientene, med grad 3 hos 1,4 % av pasientene.

Erfaring etter markedsføring

Følgende bivirkninger er identifisert i rapporter etter markedsføring for Zynlonta. Fordi disse reaksjonene rapporteres frivillig fra en populasjon av usikker størrelse, er det ikke alltid mulig å pålitelig estimere frekvensen eller etablere en årsakssammenheng med legemiddeleksponering.

Hud- og underhudssykdommer: telangiektasi, blemmer, vesikulært utslett (frekvens ikke kjent)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomatisk behandling og standard støttende behandlingstiltak for håndtering av observert toksisitet skal gjennomføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske og immunmodulerende midler, antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og legemiddel-antistoffkonjugater, andre monoklonale antistoffer og legemiddel-antistoffkonjugater ATC-kode: L01FX22

Virkningsmekanisme

Lonkastuksimab tesiren er et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) rettet mot CD19. Den monoklonale IgG1 kappa-antistoffkomponenten binder seg til human CD19, et transmembranprotein uttrykt på overflaten på celler av B-avstamning. Den lille molekylkomponenten er SG3199, en PBD-dimer og alkylende middel.

Ved binding til CD19 blir lonkastuksimab tesiren internalisert etterfulgt av frisetting av SG3199 via proteolytisk spaltning. Frisatt SG3199 binder seg til DNA minor groove og danner svært cytotoxiske DNA-tverrbindinger mellom strengene, og induserer deretter celledød.

Farmakodynamiske effekter

Høyere eksponering for lonkastuksimab tesiren i syklus 1 var assosiert med høyere effekt over doseområdet 0,015–0,2 mg/kg (0,1 til 1,33 ganger maksimal anbefalt dose). Høyere eksponering for lonkastuksimab tesiren i syklus 1 var assosiert med høyere forekomst av noen grad ≥ 2 bivirkninger, inkludert hud- og neglereaksjoner, unormale leverfunksjonsprøver og økt γ -glutamyltransferase.

Hjerteelektrofysiologi

Ved den maksimale anbefalte terapeutiske dosen på 0,15 mg/kg under syklus 1 og syklus 2, forårsaker ikke lonkastuksimab tesiren store gjennomsnittlige økninger (dvs. >20 ms) i QTc-intervallet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Zynlonta ble evaluert i ADCT-402-201 (LOTIS-2), en åpen, enkeltarmsstudie med 145 voksne pasienter med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) etter minst 2 tidligere systemiske regimer. Studien ekskluderte pasienter med bulky sykdom (definert som en tumor ≥ 10 cm i den lengst dimensjonen), grunnet lavere responsrate og aktivt lymfom i sentralnervesystemet. Pasientene fikk Zynlonta 0,15 mg/kg hver 3. uke i 2 sykluser, deretter 0,075 mg/kg hver 3. uke for påfølgende sykluser. Pasienter fikk behandling i 1 år, eller lenger hvis de hadde klinisk nytte av det, eller inntil progressiv sykdom eller uakseptabel toksisitet. Blant de 145 pasientene som fikk Zynlonta, var median antall sykluser 3 (variasjonsbredde 1 til 26), hvor 60 % fikk tre eller flere sykluser og 34 % fikk fem eller flere sykluser. Tolv (12) pasienter fikk stamcelletransplantasjon rett etter behandling med Zynlonta.

Av de 145 pasientene som ble registrert, var medianalderen 66 år (variasjonsbredde 23 til 94), mens 14 % var 75 år og eldre, 59 % var menn og 94 % hadde en ECOG-prestasjonsstatus (*Eastern Cooperative Oncology Group*) på 0 til 1. Rase ble rapportert hos 97 % av pasientene. Av disse pasientene var 90 % hvite, 3 % mørkhudede og 2 % asiatiske. Diagnosen var DLBCL ikke ellers spesifisert (NOS) hos 88 % (inkludert 20 % med DLBCL som oppsto fra lavgradig lymfom) og høygradig B-cellelymfom hos 7 %. Median antall tidligere behandlinger var 3 (variasjonsbredde 2 til 7). 43 % av pasientene hadde fått 2 tidligere behandlinger, mens 24 % hadde fått 3 tidligere behandlinger og 32 % hadde fått mer enn 3 tidligere behandlinger. 63 % av pasientene hadde refraktær sykdom, 17 % hadde fått tidligere stamcelletransplantasjon og 9 % hadde fått tidligere kimær antigenreseptor (CAR) T-cellebehandling.

Effekten ble evaluert på grunnlag av total responsrate (ORR) vurdert av en uavhengig granskingskomité (IRC) ved å bruke Lugano 2014-kriterier (tabell 3). Median oppfølgingstid var 7,8 måneder (variasjonsbredde 0,3 til 31).

Tabell 3: Effektrésultater hos pasienter med residiverende eller refraktær DLBCL

Effektparameter	Zynlonta N = 145
Total responsrate iht. IRC ^a , (95 % KI)	48,3 % (39,9, 56,7)
Fullstendig responsrate (95 % KI)	24,8 % (18,0, 32,7)
Median tid til respons (variasjonsbredde), måneder	1,3 (1,1, 8,1)
Varighet av total respons	N = 70
Median (95 % KI), måneder	13,4 (6,9, IE)
KI = konfidensintervall, IE = ikke estimerbart	
^a IRC = uavhengig granskingskomité som bruker Lugano 2014-kriterier	

Immunogenitet

Som med alle terapeutiske proteiner, er det potensial for en immunrespons hos pasienter behandlet med lonkastuksimab tesiren. I ADCT-402-201 (LOTIS-2) testet 0 av 134 pasienter positivt for antistoffer mot lonkastuksimab tesiren etter behandling.

Eldre populasjon

Av de 145 pasientene med storcellet B-celle lymfom som fikk Zynlonta i ADCT-402-201 (LOTIS-2)-studien, var 55 % 65 år eller eldre. Ingen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt ble observert mellom disse pasientene og yngre pasienter.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zynlonta i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av B-celle non-Hodgkin lymfom (B-NHL) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Eksposeringen av lonkastuksimab tesiren ved den godkjente anbefalte dosen i syklus 2 og ved steady state er vist i tabell 4. Lonkastuksimab tesiren steady state C_{max} var 39,0 % lavere enn C_{max} etter den andre dosen. Tiden det tok å nå steady state var omtrent 15 uker.

Tabell 4: Lonkastuksimab tesiren eksponeringsparametere

Tid	C_{max} (ng/ml)	AUC_{tau} (ng • dag/ml)
Syklus 2	2 795 (36,4 %)	22 082 (46,0 %)
Steady state	1 705 (31,6 %)	16 265 (34,9 %)

C_{max} = Maksimal antatt serumkonsentrasjon; AUC_{tau} = Areal under kurve over doseringsintervallet. Data presentert som geometrisk gjennomsnitt og variasjonskoeffisient (%CV)

Absorpsjon

Zynlonta administreres som en intravenøs infusjon. Det er ikke utført studier med andre administrasjonsmåter.

Distribusjon

Geometriske gjennomsnittlig (CV%) distribusjonsvolum av lonkastuksimab tesiren var 7,14 (22,9 %) l.

In vitro-studier

SG3199 er et substrat for P-glykoprotein (P-gp), men ikke et substrat for brystkrefresistensprotein (BCRP), organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3 eller organisk kationtransportør (OCT)1.

SG3199 hemmer ikke P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, organisk aniontransportør (OAT)1, OAT3, OCT2, OCT1, multi-antimikrobielt ekstruderingsprotein (MATE)1, MATE2-K eller gallesalteksportpumpe (BSEP) ved klinisk relevante ukonjugerte SG3199-konsentrasjoner.

Metabolisme/biotransformasjon

Den monoklonale antistoffdelen av lonkastuksimab tesiren forventes å metaboliseres til små peptider via katabolske veier. Det lille cytotoxin-molekylet, SG3199, metaboliseres av CYP3A4/5 *in vitro*.

In vitro-studier

Cytokrom P450 (CYP)-enzymer: SG3199 hemmer ikke CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4/5 ved klinisk relevante ukonjugerte SG3199-konsentrasjoner.

Eliminasjon

Geometrisk gjennomsnittlig (CV%) clearance av lonkastuksimab tesiren sank med tiden fra 0,34 l/dag (53,2 %) etter en enkeltdose til 0,26 l/dag (37,2 %) ved steady state. Gjennomsnittlig (standardavvik) halveringstid for lonkastuksimab tesiren var 15,8 (6,26) dager i syklus 1 og 20,5 (5,72) dager ved steady state.

Utskillelse

De viktigste utskillelsesveiene for SG3199 er ikke undersøkt hos mennesker. Data samlet i en dyremodell (rotte) viser minimal nyreutskillelse. Ingen kliniske data er tilgjengelige.

Spesifikke populasjoner

Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til lonkastuksimab tesiren basert på alder (20 – 94 år), kjønn, rase (hvit vs. mørkhudet), kroppsvekt (42,1 til 160,5 kg), ECOG-status (0 til 2) eller lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} 30 til <90 ml/min ved bruk av Cockcroft-Gault-ligningen).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Clearance av lonkastuksimab tesiren hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} 30 til <90 ml/min ved bruk av Cockcroft-Gault-ligningen) var ikke signifikant forskjellig fra pasienter med normal nyrefunksjon.

For SG3199 viser data samlet i en dyremodell (rotte) minimal nyreutskillelse. Ingen kliniske data er tilgjengelige.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin \leq ULN og ASAT $>$ ULN, eller total bilirubin >1 til $1,5 \times$ ULN og enhver ASAT) kan øke eksponeringen av ukonjugert SG3199, men det var ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til lonkastuksimab tesiren.

Zynlonta er ikke undersøkt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $>1,5 \times$ ULN og enhver ASAT).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med lonkastuksimab tesiren eller SG3199.

Gentoksisitet

SG3199 var gentoksisk i en *in vitro* mikronukleustest og en kromosomavviksanalyse ved bruk av humane lymfocytter gjennom en klastogen mekanisme. Disse resultatene stemmer overens med den farmakologiske effekten av SG3199 som et kovalent DNA-tverrbindingsmiddel. Resultatene av en bakteriell revers mutasjonsanalyse (Ames-test) var ufullstendige på grunn av cytotoksisitet.

Reproduksjonstoksisitet

Ingen dedikerte studier av reproduksjonstoksisitet hos dyr er utført med lonkastuksimab tesiren.

Den cytotoksiske komponenten til Zynlonta, SG3199, tverrbinder imidlertid DNA, er gentoksisk og er toksisk for raskt delende celler, noe som tyder på at den har potensial til å forårsake embryoføtal toksisitet.

Fertilitet

Det er ikke gjennomført studier på fertilitet med lonkastuksimab tesiren.

Resultater fra toksisitetsstudier med gjentatte doser med intravenøs administrering av lonkastuksimab tesiren hos cynomolgusaper indikerer potensialet for nedsatt mannlig reproduksjonsfunksjon og fertilitet. Administrering av lonkastuksimab tesiren til cynomolgusaper hver 3. uke ved 0,6 mg/kg i totalt 2 doser, eller hver 3. uke ved 0,3 mg/kg i 13 uker i totalt 5 doser, resulterte i negative funn som omfattet redusert vekt og/eller størrelsen på testiklene og bitestiklene, atrofi av sædrørene, kjønnsellededegenerasjon og/eller redusert innhold av epididymal sæd. Dosen på 0,3 mg/kg hos dyr resulterer i en eksponering (AUC) som er omtrent 3 ganger større enn eksponeringen ved den maksimale anbefalte humane dosen [MRHD] på 0,15 mg/kg. Funnene var ikke reversible ved slutten av den 12 uker lange restitusjonsperioden etter 4 eller 13 uker med dosering.

Toksisiteter

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos cynomolgusaper var intravenøs administrering av lonkastuksimab tesiren assosiert med nyretoksisitet, inkludert økt nyrevekt og nefropati, med variabel reversibel inflammasjon og fibrose.

Svarte hudflekker potensielt relatert til fototoksisitet ble observert hos cynomolgusaper og var fortsatt tilstede etter en 12-ukers behandlingsfri periode.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

L-histidin
L-histidinmonohydroklorid
Polysorbat 20
Sukrose

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med eller administreres som en infusjon med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år

Rekonstituert oppløsning

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det rekonstituerte produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og bør ikke være lenger enn 4 timer nedkjølt (2 °C – 8 °C) eller 4 timer ved romtemperatur (20 °C – 25 °C), med mindre rekonstituering har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet av den rekonstituerte oppløsningen er demonstrert i inntil 4 timer nedkjølt (2 °C – 8 °C) eller 4 timer ved romtemperatur (20 °C – 25 °C).

Fortynnet oppløsning

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den klargjorte infusjonsvæsken, oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og bør ikke være lenger enn 24 timer nedkjølt (2 °C – 8 °C) eller 8 timer ved romtemperatur (20 °C – 25 °C), med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet av den klargjorte infusjonsvæsken, oppløsningen er demonstrert i inntil 24 timer ved romtemperatur (20 °C – 25 °C).

Ikke bruk legemidlet hvis oppbevaringsbetingelsene ikke er oppfylt.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (klart type 1 glass) lukket med propp (teflonbelagt gummi), med aluminiumsforsegling med vippelekk i plast som inneholder 10 mg lonkastuksimab tesiren. Pakningsstørrelse på ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle forholdsregler

Zynlonta inneholder en cytotoxisk bestanddel og skal administreres under tilsyn av en lege med erfaring i bruk av cytotoxiske midler. Prosedyrer for riktig håndtering og avhending av antineoplastiske og cytotoxiske legemidler skal følges.

Riktig aseptisk teknikk under hele håndteringen av dette legemidlet skal følges.

Det rekonstituerte produktet inneholder ikke konserveringsmiddel og er kun beregnet for enkeltdoser.

Zynlonta må rekonstitueres med sterilt vann til injeksjonsvæske og fortynnes i en intravenøs infusjonspose som inneholder 5 % glukose før administrering.

Både den rekonstituerte oppløsningen og den fortynnete infusjonsvæsken, oppløsningen må ikke fryses eller utsettes for direkte sollys.

Doseberegning

Beregn den totale dosen (mg) som kreves basert på pasientens vekt og forskrevet dose (se pkt. 4.2).

- Mer enn ett hetteglass kan være nødvendig for å oppnå den beregnede dosen.

Rekonstituering av pulver til konsentrat

- Rekonstituer hvert hetteglass med pulver til konsentrat med 2,2 ml sterilt vann til injeksjonsvæske med strålen rettet mot innsiden av hetteglassets vegg for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 5 mg/ml.
- Virvle hetteglasset forsiktig til pulveret er helt oppløst. Skal ikke ristes.
- Inspiser den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging. Oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. Skal ikke brukes hvis den rekonstituerte oppløsningen er misfarget, uklar eller inneholder synlige partikler.
- Kast ubrukt hetteglass etter rekonstituering hvis anbefalt oppbevaringstid overskrides.

Fortynning i intravenøs infusjonspose

- Trekk det nødvendige volumet av rekonstituert oppløsning fra hetteglasset med en steril sprøyte. Kast eventuelt ubrukt legemiddel som er igjen i hetteglasset.
- Tilsett det beregnede dosevolumet av Zynlonta rekonstituert oppløsning i en 50 ml intravenøs infusjonspose med **5 % glukose**.
- Bland forsiktig den intravenøse infusjonsposen ved å langsomt vende posen. Skal ikke ristes.
- Ingen uforlikeligheter er observert mellom Zynlonta og intravenøse infusjonsposer med produktære kontaktmaterialer av polyvinylklorid (PVC), polyolefin (PO) og PAB (kopolymer av etylen og propylen).
- Zynlonta må administreres ved hjelp av en dedikert infusjonsslange utstyrt med et sterilt, ikke-pyrogen, lavproteinbindende integrert- eller tilleggsfilter (0,2 eller 0,22 mikrometer porestørrelse) og kateter.

Destruering

Zynlonta er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1695/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. desember 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før lansering av Zynlonta i hver medlemsstat må innehaveren av markedsføringstillatelsen og nasjonale myndigheter bli enige om innholdet og formatet av materialer om risikominimering av fototoksitet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og alle andre aspekter ved programmet.

Ytterligere materialer for risikominimering er rettet mot å redusere risikoen for fotosensitivetsreaksjoner.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at alt helsepersonell som forventes å forskrive Zynlonta samt alle pasienter som forventes å bruke Zynlonta, i alle medlemsstater der Zynlonta markedsføres, gis følgende materialer for risikominimering:

- **Pasientkort**
 - Pasientkort gis til leger som forskriver Zynlonta for distribusjon til pasienter som får Zynlonta (lonkastuksimab tesiren) for residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) eller høygradig B-celle lymfom (HGBL)
 - Dette kortet skal bæres av pasienter til enhver tid og gir følgende viktige sikkerhetsinformasjon til pasienter:
 - Behandling med Zynlonta kan øke risikoen for fotosensitivetsreaksjoner hos pasienter
 - Tegn og symptomer på fotosensitivetsreaksjoner
 - Instruksjoner om å unngå eksponering for direkte og indirekte sollys og å oppsøke helsepersonell dersom et hudutbrudd oppstår
 - En advarsel for eventuelt helsepersonell som behandler pasienten, inkludert i nødtilfeller, om at pasienten bruker Zynlonta

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekt og sikkerhet av lonkastuksimab tesiren ved behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) og høygradig B-celle lymfom (HGBL), etter to eller flere systemiske behandlingslinjer, bør innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene av studie ADCT-402-311 (LOTIS 5), en fase 3-studie som sammenligner lonkastuksimab tesiren kombinert med rituksimab (Lonca R) versus immunkjemoterapi hos pasienter med residiverende eller refraktær DLBCL.	Q4/2025
For å bekrefte sikkerhet av lonkastuksimab tesiren ved behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) og høygradig B-celle lymfom (HGBL), etter to eller flere systemiske behandlingslinjer, bør innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene av studie ADCT-402-201, en fase 2, enkeltarmet studie som undersøker effekt og sikkerhet av lonkastuksimab tesiren hos pasienter med residiverende eller refraktær DLBCL.	Q4/2023

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zynlonta 10 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
lonkastuksimab tesiren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 10 mg lonkastuksimab tesiren.
Etter rekonstituering inneholder hver ml 5 mg lonkastuksimab tesiren.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, polysorbat 20, sukrose

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortykning.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk
Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

Utl. dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1695/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER
HETTEGLASS**

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zynlonta 10 mg pulver til konsentrat
lonkastuksimab tesiren
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.v. etter rekonstituering og fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 mg

6. ANNET

Cytotoksisk

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: informasjon til pasienten

Zynlonta 10 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning lonkastuksimab tesiren

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du gis dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zynlonta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Zynlonta
3. Hvordan du gis Zynlonta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zynlonta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zynlonta er og hva det brukes mot

Zynlonta er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet lonkastuksimab tesiren.

Zynlonta brukes til å behandle voksne med en viss type kreft kalt **diffust storcellet B-cellelymfom** (DLBCL) som:

- har fått tilbakefall etter to eller flere behandlinger, eller som
- ikke responderte på tidligere behandling (refraktær).

Diffust storcellet B-cellelymfom er en kreftform som utvikler seg fra en type hvite blodlegemer som kalles B-lymfocytter (også kalt B-celler).

Snakk med lege eller sykepleier dersom du har spørsmål om hvordan Zynlonta virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg.

Hvordan virker Zynlonta?

Lonkastuksimab tesiren består av 2 deler; et antistoff (en type protein designet for å gjenkjenne og feste seg til et spesifikt mål) og et cytotoxisk middel (et legemiddel som kan drepe celler, inkludert kreftceller). Antistoffet i dette legemidlet er designet for å feste seg til CD19, et protein som finnes på overflaten av B-celler. Når antistoffet binder seg til disse cellene, inkludert kreftcellene, går legemidlet inn i cellene og dreper dem.

2. Hva du må vite før du gis Zynlonta

Du må ikke gis Zynlonta dersom du er **allergisk** overfor **lonkastuksimab tesiren** eller noen av de andre **innholdsstoffene** i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du gis Zynlonta dersom du:

- har en **aktiv infeksjon** eller nylig har hatt en
- har **leverproblemer**; symptomene kan inkludere hud og øyne som virker gulaktige (gulsott). Legen vil overvåke deg for bivirkninger under behandlingen.
- er **gravid eller planlegger å bli gravid**. Zynlonta kan skade det ufødte barnet ditt (se avsnitt «Graviditet, amming og fertilitet» for mer informasjon).

Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av følgende alvorlige bivirkninger:

Infeksjoner

Alvorlige infeksjoner, inkludert dødelige infeksjoner, har forekommet hos personer behandlet med Zynlonta. **Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart** dersom du har nye eller forverrede tegn eller symptomer på infeksjon, som er oppført i avsnitt 4, under «Alvorlige bivirkninger».

Væskeretensjon

Kroppen din kan holde på for mye væske under behandling med Zynlonta. Dette kan være alvorlig. **Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart** dersom du har nye eller forverrede tegn eller symptomer på væskeretensjon, som er oppført i avsnitt 4, under «Alvorlige bivirkninger». Legen din vil gi passende behandling for væskeretensjonen. Dersom du har kraftige hevelser kan legen stoppe behandlingen til hevelsene går ned.

Lavt antall blodceller (blodplater, røde blodceller og hvite blodlegemer)

Lave nivåer av visse blodceller (lavt antall blodceller) kan være alvorlig. Legen eller sykepleieren vil overvåke blodcelleverdier dine under behandling med Zynlonta. **Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart** dersom du har tegn eller symptomer på infeksjon, som er oppført i avsnitt 4, under «Alvorlige bivirkninger». Lavt antall blodceller kan forårsake infeksjonen din.

Hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner har forekommet hos personer behandlet med Zynlonta. Eksponering for sollys (inkludert gjennom glass eller bilvinduer) kan forårsake alvorlig solbrenthet. Det er viktig å bruke solkrem og passende klær for å sikre at du ikke blir solbrent. **Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart** dersom du får nye eller forverrede alvorlige hudreaksjoner. Tegn og symptomer er oppført i avsnitt 4 under «Mulige bivirkninger».

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn eller ungdom under 18 år. Dette er fordi det ikke finnes informasjon om bruken i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Zynlonta

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å **bruke andre legemidler**.

Prevensjon (menn og kvinner)

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen med Zynlonta og i minst 10 måneder etter den siste dosen.

Menn med partnere som kan bli gravide **må bruke sikker prevensjon** under behandling med Zynlonta og i 7 måneder etter siste dose. Snakk med lege om sikker prevensjon.

Graviditet

Du skal unngå å bli gravid mens du bruker dette legemidlet. **Snakk med lege umiddelbart** dersom du blir gravid eller tror at du kan være gravid under behandling med Zynlonta. Legen kan utføre en graviditetstest før du starter behandling med Zynlonta.

Amming

Du må ikke amme under behandlingen og i 3 måneder etter siste dose. Det er ikke kjent om Zynlonta skilles ut i morsmelk.

Fertilitet

Zynlonta kan forårsake fertilitetsproblemer hos menn, noe som kan påvirke deres evne til å få barn. Du kan søke råd om bevaring av sæd før behandlingen starter. Snakk med lege for mer informasjon.

Kjøring og bruk av maskiner

Zynlonta har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis du får infusjonsrelaterte reaksjoner eller hvis du føler deg trett, svak eller svimmel (se avsnitt 4), må du ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner før du føler deg bedre.

Se avsnitt 4 for mer informasjon om bivirkninger.

3. Hvordan du gis Zynlonta

Zynlonta gis under tilsyn av en lege med erfaring i å gi slike behandlinger. Det gis i en blodåre som et drypp (infusjon) over en periode på 30 minutter.

Dosen av dette legemidlet avhenger av kroppsvekten din. Den vanlige startdosen er 0,15 mg for hver kg kroppsvekt.

Tabellen nedenfor viser anbefalt dose i hver behandlingssyklus.

Anbefalt dose	Syklus
0,15 mg per kg hver 21. dag	Første syklus
0,15 mg per kg hver 21. dag	Andre syklus
0,075 mg per kg hver 21. dag	Tredje syklus og utover

Legen kan redusere dosen dersom du opplever alvorlige bivirkninger.

Bruk av deksametason sammen med Zynlonta

Under behandlingen med Zynlonta vil du også få et annet legemiddel kalt deksametason for å redusere bivirkninger som følge av behandlingen.

Du vil få 4 mg deksametason enten gjennom munnen eller i en blodåre to ganger daglig i tre dager, fra dagen før du får behandling med Zynlonta.

Hvis du ikke får deksametason dagen før behandlingen, må det gis minst 2 timer før du gis Zynlonta.

Hvor ofte du vil bli gitt Zynlonta

Zynlonta gis vanligvis hver 3. uke (på dag 1 av en 21-dagers syklus).

- Legen vil gi deg legemidler før hver infusjon for å redusere sjansen for bivirkninger.
- Legen kan stoppe behandlingen, utsette behandlingen eller endre dosen av Zynlonta hvis du har alvorlige bivirkninger (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).
- Legen vil ta regelmessige blodprøver for å se etter bivirkninger av Zynlonta.
- Legen vil bestemme hvor mange behandlingssykluser du trenger.

Dersom du får for mye av Zynlonta

Ettersom infusjonen gis til deg av lege eller annet opplært helsepersonell, er en overdose usannsynlig. Dersom du utilsiktet får for mye legemiddel, vil legen overvåke deg og gi deg tilleggsbehandling etter behov.

Dersom du går glipp av en dose med Zynlonta

Dersom du går glipp av en dose med Zynlonta skal den gis så snart som mulig. Du må kanskje få ny time til neste planlagte dose for å sikre at den gis 21 dager etter den glemte dosen. 21-dagers intervallet mellom dosene skal opprettholdes.

Dersom du avbryter behandling med Zynlonta

Du skal ikke avbryte behandlingen tidlig uten å snakke med lege først.

Behandling av lymfom med Zynlonta krever vanligvis en rekke infusjoner. Antallet infusjoner du vil motta avhenger av hvordan du svarer på behandlingen. Derfor skal du, selv om symptomene dine bli bedre, fortsette å få Zynlonta inntil legen bestemmer at legemidlet ditt skal stoppes. Dersom behandlingen stoppes for tidlig kan symptomene dine komme tilbake.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger er rapportert med dette legemidlet:

Alvorlige bivirkninger

Infeksjoner

Alvorlige infeksjoner, inkludert infeksjoner som kan forårsake død, har forekommet hos personer behandlet med Zynlonta. **Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart** dersom du får noen av følgende tegn og symptomer:

- feber
- frysninger
- influensalignende symptomer (hoste, tretthet eller svakhet og smerter i kroppen)
- kraftig hodepine
- kutt eller sår som er røde, varme, hovne eller smertefulle

Væskeretensjon

Kroppen din kan holde på for mye væske under behandling med Zynlonta. Dette kan være alvorlig. Du kan få hevelser i ulike deler av kroppen, inkludert hendene dine, føttene (svært vanlig) og magen (vanlig) eller rundt indre organer som hjertet ditt (vanlig) og lunger (svært vanlig).

Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av følgende tegn og symptomer:

- har smerter i brystet (vanlig)
- pustebesvær (svært vanlig)
- hevelse i hvilken som helst del av kroppen (svært vanlig)

Lavt antall blodceller

Lavt antall blodceller (svært vanlig) kan være alvorlig. Legen eller sykepleieren vil overvåke blodverdiene dine under behandling med Zynlonta. **Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart** dersom du merker blåmerker eller blødninger, eller noen av tegnene og symptomene på infeksjon ovenfor.

Hudreaksjoner

Hudreaksjoner (vanlig) har forekommet hos personer behandlet med Zynlonta. Noen av disse kan være alvorlige. **Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart** dersom du får nye eller forverrede alvorlige hudreaksjoner, inkludert:

- følsomhet for sollys, inkludert solbrenthetslignende reaksjoner som flassing og irritasjon etter eksponering for lys
- kløende utslett
- blemmedannelse i huden
- mørkere hudflekker

- irritasjon, hevelse, smerte og/eller hudskade på injeksjonsstedet.

Andre bivirkninger

Snakk med lege eller sykepleier dersom du merker noen av de følgende bivirkningene:

Svært vanlige: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer

- tretthet og blek hud
- unormale blodprøver som viser:
 - o lave nivåer av nøytrofiler, en type hvite blodlegemer som bekjemper infeksjoner, noen ganger med feber
 - o lavt antall blodplater som kan føre til blødninger og blåmerker
 - o leverproblemer
- tap av appetitt
- kvalme eller oppkast
- diaré
- magesmerter
- forstoppelse
- rødmende hud
- utslett
- kløe.

Vanlige: kan påvirke inntil 1 av 10 personer

- infeksjon i lungene inkludert bronkitt eller lungebetennelse
- nese- og halsinfeksjon
- utslett preget av et flatt, rødt område på huden som er dekket med små, hevede nupper
- muskelsmerter
- leddsmerter
- smerter i rygg og nakke
- smerter i armer og ben
- lite energi.

Mindre vanlige: kan påvirke færre enn 1 av 10 personer

- pussfylte hevede nupper på huden
- ubehag i lemmer
- ubehag i muskler og skjelett
- betennelse i membranen rundt hjertet.

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

- åreknuter (ødelagte blodårer nær overflaten av huden)
- blemmer
- utslett som består av bittesmå eller små væskefylte blemmer

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#)*. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zynlonta

Zynlonta vil bli oppbevart av legen og farmasøyten på sykehuset eller klinikken hvor du mottar behandling.

Legen, apoteket eller sykepleieren er ansvarlig for å oppbevare dette legemidlet og kassere ubrukt produkt på riktig måte. Følgende informasjon er beregnet på helsepersonell.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter Utl.dato og på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Både den rekonstituerte oppløsningen og den fortynnede infusjonsvæsken, oppløsningen må ikke fryses eller utsettes for direkte sollys.

Zynlonta er et cytotoxisk legemiddel. Gjeldende spesielle håndterings- og avhendingsprosedyrer må følges.

Legen eller apoteket er ansvarlig for å destruere eventuell ubrukt Zynlonta på riktig måte. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zynlonta

- **Virkestoffet** er lonkastuksimab tesiren. Hvert hetteglass inneholder 10 mg lonkastuksimab tesiren. Etter rekonstituering inneholder hver ml 5 mg lonkastuksimab tesiren.
- Andre **innholdsstoffer** er: L-histidin, L-histidinmonohydroklorid, polysorbat 20, sukrose

Hvordan Zynlonta ser ut og innholdet i pakningen

Dette legemidlet er en hvit til off-white pulver, som har et kakeaktig utseende. Det kommer i et hetteglass og er kun til engangsbruk. Pulveret må rekonstitueres og fortynnes før infusjon.

Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Prosedyrer for riktig håndtering og avhending av legemidler mot kreft skal følges.

Rekonstituering av pulver til konsentrat

- Rekonstituer hvert hetteglass med pulver til konsentrat med 2,2 ml sterilt vann til injeksjonsvæske med strålen rettet mot innsiden av hetteglassets vegg for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 5 mg/ml.
- Virvle hetteglasset forsiktig til pulveret er helt oppløst. Skal ikke ristes.
- Inspiser den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging. Oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul. Skal ikke brukes hvis den rekonstituerte oppløsningen er misfarget, uklar eller inneholder synlige partikler.
- Kast ubrukt hetteglass etter rekonstituering hvis anbefalt oppbevaringstid overskrides.

Fortynning i intravenøs infusjonspose

- Trekk det nødvendige volumet av rekonstituert oppløsning fra hetteglasset med en steril sprøyte. Kast eventuelt ubrukt legemiddel som er igjen i hetteglasset.
- Tilsett det beregnede dosevolumet av Zynlonta rekonstituert oppløsning i en 50 ml intravenøs infusjonspose med **5 % glukose**.
- Bland forsiktig den intravenøse infusjonsposen ved å langsomt vende posen. Skal ikke ristes.
- Ingen uforlikeligheter er observert mellom Zynlonta og intravenøse infusjonsposer med produktære kontaktmaterialer av polyvinylklorid (PVC), polyolefin (PO) og PAB (kopolymer av etylen og propylen).
- Zynlonta må administreres ved hjelp av en dedikert infusjonsslange utstyrt med et sterilt, ikke-pyrogen, lavproteinbindende integrert- eller tilleggsfilter (0,2 eller 0,22 mikrometer porestørrelse) og kateter.

Rekonstituert oppløsning

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det rekonstituerte produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og bør ikke være lenger enn 4 timer nedkjølt (2 °C – 8 °C) eller 4 timer ved romtemperatur (20 °C – 25 °C), med mindre rekonstituering har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet av den rekonstituerte oppløsningen er demonstrert i inntil 4 timer nedkjølt (2 °C – 8 °C) eller 4 timer ved romtemperatur (20 °C – 25 °C).

Fortynnet oppløsning

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den klargjorte infusjonsvæsken, oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og bør ikke være lenger enn 24 timer nedkjølt (2 °C – 8 °C) eller 8 timer ved romtemperatur (20 °C – 25 °C), med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet av den klargjorte infusjonsvæsken, oppløsningen er demonstrert i inntil 24 timer ved romtemperatur (20 °C – 25 °C).