ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zynlonta 10 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 10 mg lonkastuksymabu tezyryny.

Po rekonstytucji każdy ml zawiera 5 mg lonkastuksymabu tezyryny.

Lonkastuksymabu tezyryna jest przeciwciałem ukierunkowanym na CD19 i koniugatem środka alkilującego, składającym się z humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 kappa, wytwarzanego w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA i sprzężonego z SG3199, dimerem cytotoksycznego środka alkilującego pirolobenzodiazepiny (PBD), za pomocą linkera walinowo-alaninowego, ulegającego rozszczepieniu proteazowemu. SG3199 połączony z linkerem jest oznaczony jako SG3249, znany również jako tezyryna.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda fiolka produktu leczniczego Zynlonta zawiera 0,4 mg (0,2 mg/ml) polisorbatu 20.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Liofilizowany proszek w kolorze białym do białawego, o wyglądzie bryłki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zynlonta w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (ang. high-grade B-cell lymphoma, HGBL) po dwóch lub więcej liniach terapii systemowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Zynlonta musi być podawany wyłącznie pod nadzorem osoby należącej do fachowego personelu medycznego, doświadczonej w diagnostyce i leczeniu pacjentów onkologicznych.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Zynlonta wynosi 0,15 mg/kg mc. co 21 dni przez 2 cykle, a następnie 0,075 mg/kg mc. co 21 dni w kolejnych cyklach aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Premedykacja deksametazonem
Jeśli nie ma przeciwwskazań, deksametazon w dawce 4 mg należy podawać doustnie lub dożylnie dwa razy na dobę przez 3 dni, zaczynając dzień przed podaniem produktu leczniczego Zynlonta, aby złagodzić toksyczność związaną z pirolobenzodiazepinami (PBD). Jeśli podawanie deksametazonu nie rozpocznie się dzień przed podaniem produktu leczniczego Zynlonta, podawanie deksametazonu doustnie lub dożylnie należy rozpocząć co najmniej 2 godziny przed podaniem produktu leczniczego Zynlonta.

Spóźnione lub pominięte dawki
W przypadku pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Zynlonta należy ją podać jak najszybciej, a harmonogram podawania należy dostosować w taki sposób, aby zachować 21-dniową przerwę między dawkami.

Modyfikacja dawki
Modyfikacja dawki z powodu hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych (patrz punkt 4.8), patrz tabela 1 poniżej.

Tabela 1: Modyfikacja dawki produktu leczniczego Zynlonta z powodu hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych

Działania niepożądane	**Nasilenie**	**Modyfikacja dawki**
Hematologiczne działania niepożądane		
Neutropenia (patrz punkt 4.8)	Bezwzględna liczba neutrofilów poniżej 1 x 10^9/L	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zynlonta, aż liczba neutrofilów powróci do 1 x 10^9/L lub więcej
Małopłytkowość (patrz punkt 4.8)	Liczba płytek krwi poniżej 50 000/mcL	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zynlonta, aż liczba płytek powróci do 50 000/mcL lub więcej
Niehematologiczne działania niepożądane		
Obrzęk lub wysięk (patrz punkt 4.8)	Stopnia 2 lub wyższego	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zynlonta do czasu ustąpienia toksyczności do stopnia 1 lub mniejszego
Inne działania niepożądane (patrz punkt 4.8)	Stopnia 3 lub wyższego	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zynlonta do czasu ustąpienia toksyczności do stopnia 1 lub mniejszego

Jeśli podanie dawki zostanie opóźnione o więcej niż 3 tygodnie z powodu toksyczności związanej z produktem leczniczym Zynlonta, kolejne dawki należy zmniejszyć o 50 %. Jeśli toksyczność wymaga zmniejszenia dawki po drugiej dawce 0,15 mg/kg mc. (cykl 2), pacjent powinien otrzymać dawkę 0,075 mg/kg mc. w cyklu 3.
Jeśli po dwóch zmniejszeniach dawki po działaniu niepożądanym toksyczność wystąpi ponownie, należy rozważyć trwałe przerwanie podawania produktu leczniczego Zynlonta.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Zynlonta u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Zynlonta u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkt 5.2).

Nie badano produktu leczniczego Zynlonta u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLCr od 15 do 29 ml/min). Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek oraz schyłkowej niewydolności nerek, z hemodializą lub bez niej, na farmakokinetykę lonkastuksymabu tezyryny jest nieznany. W przypadku podawania lonkastuksymabu tezyryny u tych pacjentów może być uzasadnione dodatkowe monitorowanie pod kątem działań niepożądanych.

Dla SG3199 dane zebrane na modelu zwierzęcym (szczur) wykazują minimalne wydalanie przez nerki. Dane kliniczne nie są dostępne.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita ≤ górna granica normy [GGN] i aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] > GGN lub bilirubina całkowita >1 do 1,5 × GGN i dowolna aktywność AspAT). Produktu leczniczego Zynlonta nie badano u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby >1,5 × GGN i dowolna aktywność AspAT).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się monitorowanie w kierunku działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lonkastuksymabu tezyryny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Zynlonta jest przeznaczony do podania dożylnego.

Infuzje podaje się przez 30 minut przez linię dożylną.

Wynaczynienie produktu leczniczego Zynlonta było powiązane z podrażnieniem, obrzękiem, bólem i (lub) uszkodzeniem tkanek, które mogą być ciężkie (patrz punkt 4.8). Podczas podawania produktu leczniczego należy kontrolować miejsce infuzji pod kątem ewentualnego nacieku podskórnego.

Produkt leczniczy Zynlonta musi być zrekonstytuowany i rozcieńczony przy użyciu techniki aseptycznej pod nadzorem osoby należącej do fachowego personelu medycznego. Musi być podawany za pomocą dedykowanej linii infuzyjnej wyposażonej w sterylny, niepirogenny filtr o małej zdolności wiązania białek, wbudowany lub dodatkowy (o wielkości porów 0,2 lub 0,22 mikrometra) i cewnik.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Ten produkt leczniczy zawiera składnik cytotoksyczny, który jest kowalencyjnie związany z przeciwciałem monoklonalnym (patrz specjalne procedury postępowania i usuwania w punkcie 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Wysięk i obrzęk

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zynlonta zgłaszano występowanie ciężkich wysięków i obrzęków (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia nowych lub nasilenia się obrzęków lub wysięków. Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zynlonta w przypadku obrzęku lub wysięku stopnia 2 lub wyższego, aż do czasu ustąpienia toksyczności. U pacjentów, u których wystąpią objawy wysięku opłucnowego lub wysięku osierdziowego, takie jak nowa lub nasilona duszność, ból w klatce piersiowej i (lub) wodobrzusze, takie jak opuchlizna brzucha i wzdęcia, należy rozważyć diagnostykę obrazową. Należy wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne w przypadku obrzęków lub wysięków (patrz punkt 4.2). U pacjentów z nasilającym się wysiękiem lub obrzękiem, u których występują objawy przedmiotowe i podmiotowe w postaci przyrostu masy ciała, ciężkiego niedociśnienia, hipoalbuminemii i (lub) hemokoncentracji (na podstawie zwiększonego stężenia hemoglobiny/hematokrytu itp.), należy rozważyć występowanie zespołu przesiąkania włośniczek i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.

Mielosupresja

Leczenie produktem leczniczym Zynlonta może spowodować poważną lub ciężką mielosupresję, w tym neutropenię, małopłytkowość i niedokrwistość (patrz punkt 4.8).

Przed każdą dawką produktu leczniczego Zynlonta należy wykonać pełną morfologię krwi. Cytopenie mogą wymagać częstszej kontroli laboratoryjnej i (lub) przerwania, zmniejszenia dawki lub zakończenia podawania produktu leczniczego Zynlonta. W razie konieczności należy rozważyć profilaktyczne podanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (patrz punkt 4.2).

Infekcje

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zynlonta zgłaszano występowanie śmiertelnych i ciężkich infekcji, w tym zakażeń oportunistycznych i posocznicy (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem nowych lub nasilających się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, które mogą świadczyć o infekcji. W przypadku infekcji stopnia 3 lub 4 należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zynlonta, aż do ustąpienia infekcji (patrz punkt 4.2).

Reakcje nadwrażliwości na światło i reakcje skórne

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zynlonta zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Zynlonta, stosowano doustne i miejscowe kortykosteroidy i leczenie przeciwświądowe w celu leczenia reakcji skórnych (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem nowych lub nasilających się reakcji skórnych, w tym reakcji nadwrażliwości na światło. W przypadku ciężkich (stopnia 3) reakcji skórnych należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zynlonta, aż do ich ustąpienia (patrz punkt 4.2). Pacjentów należy poinformować, aby zminimalizowali lub unikali ekspozycji na bezpośrednie naturalne lub sztuczne światło słoneczne, w tym ekspozycji przez szklane okna. Pacjentów należy poinstruować, aby chronili skórę przed światłem słonecznym poprzez noszenie odzieży chroniącej przed słońcem i (lub) stosowanie produktów z filtrem przeciwsłonecznym. Jeśli wystąpi reakcja skórna lub wysypka, należy rozważyć konsultację dermatologiczną (patrz punkt 5.3).

Toksyczny wpływ na zarodek i płód

Produkt leczniczy Zynlonta może powodować uszkodzenie zarodka i płodu w przypadku podawania kobiecie w okresie ciąży, ponieważ zawiera związek genotoksyczny (SG3199), który wpływa na aktywnie dzielące się komórki.

Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.
Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, aby stosowały skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Zynlonta i w ciągu 10 miesięcy po ostatniej dawce.
Mężczyzn z partnerkami w wieku rozrodczym należy poinformować, aby stosowali skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Zynlonta i w ciągu 7 miesięcy po ostatniej dawce (patrz punkt 4.6).

Płodność

W badaniach nieklinicznych lonkastuksymabu tezyryna był związany z toksycznym działaniem na jądra, może zatem zaburzać męskie funkcje rozrodcze i płodność (patrz punkt 5.3).

Polisorbaty

Ten produkt leczniczy zawiera 0,4 mg polisorbatu 20 w każdej fiolce, co odpowiada 0,2 mg/ml.

Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji u ludzi dla lonkastuksymabu tezyryny, wolnej tezyryny, SG3199 i powiązanych metabolitów.

Nie przewiduje się klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja mężczyzn i kobiet

Kobiety
Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, aby stosowały skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia lonkastuksymabu tezyryną i przez co najmniej 10 miesięcy po ostatniej dawce.

Mężczyźni
Z powodu potencjalnej genotoksyczności mężczyzn z partnerkami w wieku rozrodczym należy poinformować, aby stosowali skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia lonkastuksymabu tezyryną i przez co najmniej 7 miesięcy po ostatniej dawce.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania lonkastuksymabu tezyryny u kobiet w okresie ciąży. Nie prowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu lonkastuksymabu tezyryny na reprodukcję. Produkt leczniczy Zynlonta może powodować toksyczne działanie na zarodek i płód w przypadku podawania kobiecie w okresie ciąży, ponieważ zawiera związek genotoksyczny (SG3199) i wpływa na aktywnie dzielące się komórki. Produkt Zynlonta nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla kobiety przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Produkt Zynlonta nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Zaleca się wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Zynlonta.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących obecności lonkastuksymabu tezyryny lub SG3199 w mleku ludzkim, wpływu na dziecko karmione piersią lub na wydzielanie mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Podczas leczenia produktem Zynlonta i przez co najmniej 3 miesiące po ostatniej dawce należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Na podstawie wyników badań na zwierzętach lonkastuksymabu tezyryna może zaburzać płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). Z tego powodu mężczyzn leczonych tym lekiem należy poinformować, aby rozważyli oddanie próbek nasienia przed rozpoczęciem leczenia i ich przechowywanie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Zynlonta nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednak u pacjentów przyjmujących lonkastuksymabu tezyrynę zgłaszano zmęczenie i należy wziąć to pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi lonkastuksymabu tezyryny były: zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy (35,8 %), neutropenia (34,9 %), zmęczenie (30,2 %), niedokrwistość (28,8 %), małopłytkowość (28,4 %), nudności (26,5 %), obrzęk obwodowy (23,3 %) i wysypka (20,0 %). Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (≥ stopnia 3) były: neutropenia (24,2 %), zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy (17,2 %), małopłytkowość (15,8 %), niedokrwistość (11,6 %) i zakażenia (9,8 %).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były neutropenia z gorączką (3,3 %), bóle brzucha, duszność i wysięk opłucnowy (po 1,9 %). Infekcja płuc została zidentyfikowana jako działanie niepożądane związane z wynikiem śmiertelnym (0,5 %).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy (8,8 %), obrzęk obwodowy (2,8 %), małopłytkowość (1,9 %), wysięk opłucnowy i osierdziowy (po 1,4 %).

Częstość modyfikacji lub przerwania dawki z powodu działań niepożądanych wynosiła 47,4 %. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zmniejszenia dawki było zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy (3,3 %), a najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia dawki było zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy (17,7 %), neutropenia (11,2 %) i małopłytkowość (7,9 %).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych opiera się na danych dotyczących 215 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, którzy otrzymywali produkt leczniczy Zynlonta w monoterapii jako infuzję dożylną w zalecanej dawce początkowej (0,15 mg/kg) w dwóch badaniach monoterapii, z których 145 pacjentów uczestniczyło w kluczowym badaniu fazy 2 ADCT-402-201 (LOTIS-2), a 70 pacjentów uczestniczyło w badaniu fazy 1 (ADCT-402-101). Pacjenci ci byli poddani ekspozycji na produkt leczniczy Zynlonta przez medianę 45 dni (zakres 1-569 dni).

O ile nie podano inaczej, częstości działań niepożądanych opierają się na częstościach zdarzeń niepożądanych ze wszystkich przyczyn w badaniach klinicznych, gdzie część zdarzeń dla działań niepożądanych może mieć inne przyczyny niż produkt leczniczy, takie jak choroba, inne produkty lecznicze lub przyczyny niepowiązane.

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz sklasyfikowano według częstości występowania jako: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione według stopnia nasilenia, od najwyższego do najniższego.

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane dla produktu leczniczego Zynlonta u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Nieznana[d]**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie płuc[a] (obejmuje infekcję płuc) Infekcja górnych dróg oddechowych Posocznica Infekcja dolnych dróg oddechowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość Neutropenia Małopłytkowość	Gorączka neutropeniczna		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	Zatrzymanie płynów	Przeciążenie płynami	
Zaburzenia układu nerwowego		Letarg		
Zaburzenia serca		Wysięk osierdziowy	Zapalenie osierdzia	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Wysięk opłucnowy Duszność[b]			
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha[c] Biegunka Nudności Wymioty Zaparcia	Wodobrzusze		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Nieznana[d]**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd Rumień	Pęcherzowe zapalenie skóry Reakcja nadwrażliwości na światło Obrzęk twarzy Wysypka plamisto-grudkowa Wysypka ze świądem Hiperpigmentacja skóry	Wysypka krostkowa	Teleangiektazja Pęcherze Wysypka pęcherzykowa Kolagenowa waskulopatia skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból karku Ból kończyny Ból pleców Ból mięśniowo-szkieletowy Ból mięśni Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy Dyskomfort w kończynie	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy Zmęczenie	Obrzęk twarzy Astenia Opuchlizna obwodowa Opuchlizna Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	Obrzęk uogólniony Obrzęk	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi			

[a] Powiązane działania niepożądane stopnia 5
[b] Duszność obejmuje duszność i duszność wysiłkową
[c] Bóle brzucha obejmują ból brzucha, uczucie dyskomfortu w brzuchu, ból dolnej części brzucha i ból górnej części brzucha
[d] Te działania niepożądane leku zidentyfikowano na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu produktu leczniczego Zynlonta do obrotu. Ponieważ te działania są zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieokreślonej wielkości, nie zawsze jest możliwe rzetelne oszacowanie częstości występowania lub ustalenie związku przyczynowego z ekspozycją na lek.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysięk i obrzęk
U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zynlonta występowały ciężkie wysięki i obrzęki. Obrzęk i wysięk stopnia ≥ 3 wystąpiły u 5,6 % pacjentów. Wysięk osierdziowy stopnia 3 lub 4 wystąpił u 1,4 % pacjentów. Wysięk opłucnowy stopnia 3 wystąpił u 2,8 %, obrzęk obwodowy i wodobrzusze stopnia 3 u 1,4 %, a obrzęk obwodowy stopnia 3 u 0,5 % pacjentów (patrz punkt 4.4). Wysięk i obrzęk prowadziły do przerwania leczenia u 5,1 % pacjentów. Nie wystąpiły przypadki zgonów związane z wysiękiem lub obrzękiem. Mediana czasu do wystąpienia wysięku i obrzęku stopnia ≥ 3 wynosiła odpowiednio 115 dni i 101 dni (patrz punkt 4.4).

Mielosupresja
Leczenie produktem leczniczym Zynlonta może spowodować ciężką mielosupresję. Neutropenia stopnia 3 lub 4 wystąpiła u 24,2 %, małopłytkowość stopnia 3 lub 4 u 15,8 % oraz niedokrwistość stopnia 3 lub 4 u 11,6 % pacjentów. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 3,3 % pacjentów (patrz punkt 4.4). Małopłytkowość i neutropenia prowadziły do przerwania leczenia u odpowiednio 1,9 % i 0,5 % pacjentów. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości (patrz punkt 4.4). Mediana czasu do wystąpienia neutropenii, trombocytopenii i niedokrwistości stopnia 3 lub 4 wynosiła odpowiednio 36,0 dni, 28,5 dnia i 22,0 dni (patrz punkt 4.4).

Infekcje
U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zynlonta wystąpiły powodujące zgon i ciężkie infekcje, w tym zakażenia oportunistyczne i posocznica. Infekcje stopnia ≥ 3 wystąpiły u 9,8 % pacjentów z towarzyszącym zakażeniem prowadzącym do zgonu u 0,5 % pacjentów (patrz punkt 4.4). Infekcje prowadziły do przerwania leczenia u 0,9 % pacjentów.

Reakcje skórne
U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zynlonta wystąpiły ciężkie reakcje skórne. Reakcje skórne stopnia 3 wystąpiły u 3,7 % i były to reakcja nadwrażliwości na światło (1,4 %), wysypka (0,9 %), wysypka krostkowa (0,5 %), wysypka plamisto-grudkowa (0,5 %) i rumień (0,5 %) (patrz punkt 4.4). Nie wystąpiły reakcje skórne stopnia 4 lub 5. Trzech (3) pacjentów (1,4 %) przerwało stosowanie produktu leczniczego Zynlonta z powodu reakcji skórnych stopnia 1-2, a żaden pacjent nie przerwał stosowania produktu leczniczego Zynlonta z powodu ciężkiej reakcji skórnej. Mediana czasu do wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło stopnia 3 wynosiła 32,0 dni, a reakcji skórnych innych niż nadwrażliwości na światło wynosiła 56,0 dni (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zynlonta zgłaszano występowanie poważnych reakcji skórnych. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Zynlonta stosowano doustne i miejscowe kortykosteroidy i leczenie przeciwświądowe w celu leczenia reakcji skórnych (patrz punkt 4.4).

Badania czynności wątroby
Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby o stopniu ciężkości ≥ 3 wystąpiły u 19,5 % pacjentów, przy czym zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy (GGT) stopnia 3 lub 4 wystąpiło u 17,2 % pacjentów. Zwiększenie aktywności GGT prowadziło do opóźnienie podania dawki, zmniejszenia dawki i zakończenia leczenia odpowiednio u 17,7%, 3,3% i 8,8% pacjentów. Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej stopnia 3 wystąpiło u 2,8 %, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi u 1,4 %, a zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej u 0,9 % pacjentów. Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi odnotowano u 2,8 % pacjentów, przy czym stopnia 3 występowało u 1,4 % pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Należy zastosować leczenie objawowe i standardowe środki opieki nad pacjentem w przypadku zaobserwowanej toksyczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i połączenia przeciwciała z lekiem, inne przeciwciała monoklonalne i połączenia przeciwciała z lekiem, kod ATC: L01FX22

Mechanizm działania

Lonkastuksymabu tezyryna jest koniugatem przeciwciała z lekiem (ang. antibody-drug conjugate, ADC) skierowanym przeciwko CD19. Składnik przeciwciała monoklonalnego IgG1 kappa wiąże się z ludzkim CD19, białkiem transbłonowym występującym na powierzchni komórek linii B. Składnikiem małocząsteczkowym jest SG3199, dimer PBD i środek alkilujący.

Po związaniu się z CD19 następuje internalizacja lonkastuksymabu tezyryny, a następnie uwolnienie SG3199 poprzez rozszczepienie proteolityczne. Uwolniony SG3199 wiąże się z rowkiem mniejszym DNA i tworzy wysoce cytotoksyczne sieciowanie między pasmami DNA, powodując następnie śmierć komórki.

Działanie farmakodynamiczne

Większa ekspozycja na lonkastuksymabu tezyrynę w cyklu 1 była związana z większą skutecznością w zakresie dawek 0,015-0,2 mg/kg (0,1- do 1,33-krotności maksymalnej zalecanej dawki). Większa ekspozycja na lonkastuksymabu tezyrynę w cyklu 1 była związana z większą częstością występowania niektórych działań niepożądanych stopnia ≥ 2, w tym reakcji skórnych i ze strony paznokci, nieprawidłowości wyników badań czynności wątroby i zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy.

Elektrofizjologia serca

Przy maksymalnej zalecanej dawce terapeutycznej 0,15 mg/kg w cyklu 1 i cyklu 2 lonkastuksymabu tezyryna nie powoduje dużego średniego wydłużenia (tzn. > 20 ms) odstępu QTc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Zynlonta oceniano w badaniu ADCT-402-201 (LOTIS-2), otwartym, przeprowadzanym w jednej grupie badaniu z udziałem 145 dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po zastosowaniu co najmniej 2 wcześniejszych schematów terapii systemowej. Z badania wykluczono pacjentów z chorobą rozległą (zdefiniowaną jako dowolny guz ≥10 cm w najdłuższym wymiarze), ze względu na niski wskaźnik odpowiedzi, i aktywnym chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Zynlonta w dawce 0,15 mg/kg co 3 tygodnie przez 2 cykle, następnie 0,075 mg/kg co 3 tygodnie przez kolejne cykle. Pacjenci otrzymywali leczenie przez 1 rok lub dłużej, jeśli odnosili korzyści kliniczne, lub do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Wśród 145 pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Zynlonta, mediana liczby cykli wynosiła 3 (zakres 1-26), przy czym 60 % otrzymało trzy lub więcej cykli, a 34 % otrzymało pięć lub więcej cykli. Dwunastu (12) pacjentów otrzymało przeszczep komórek macierzystych bezpośrednio po leczeniu produktem leczniczym Zynlonta.

Spośród 145 włączonych do badania pacjentów mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres 23-94), 14 % miało 75 lat i więcej, 59 % było mężczyznami, a 94 % miało stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) od 0 do 1. Rasa była podana dla 97 % pacjentów; wśród tych pacjentów 90 % było rasy białej, 3 % czarnej, a 2 % azjatyckiej. Rozpoznanie brzmiało DLBCL bliżej nieokreślony (NOS) u 88 % (w tym 20 % z DLBCL powstałym z chłoniaka niskiego stopnia złośliwości) i chłoniak z komórek B wysokiego stopnia złośliwości u 7 %. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres 2-7). 43 % pacjentów otrzymało 2 wcześniejsze terapie, 24 % otrzymało 3 wcześniejsze terapie, a 32 % otrzymało więcej niż 3 wcześniejsze terapie. 63 % pacjentów miało chorobę oporną na leczenie, 17 % z wcześniejszym przeszczepem komórek macierzystych, a 9 % z wcześniejszą terapią limfocytami T zawierającymi chimeryczny receptor antygenowy (CAR).

Skuteczność oceniano na podstawie odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate, ORR), ocenionego przez niezależną komisję oceniającą (ang. Independent Review Committee, IRC) na podstawie kryteriów z Lugano 2014 (tabela 3). Mediana okresu obserwacji wynosiła 7,8 miesiaca (zakres 0,3-31).

Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL

Parametr skuteczności	**Zynlonta N = 145**
Odpowiedź na leczenie wg IRC[a]**,** (95 % CI)	48,3 % (39,9; 56,7)
Odsetek całkowitych odpowiedzi (95 % CI)	24,8 % (18,0; 32,7)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi (zakres), miesiące	1,3 (1,1; 8,1)
Czas trwania odpowiedzi	**N = 70**
Mediana (95 % CI), miesiące	13,4 (6,9; NE)
CI = ang. confidence interval, przedział ufności, NE = ang. not estimable, nieoznaczalne [a] IRC = ang. independent review committee, niezależna komisja oceniająca, przy użyciu kryteriów z Lugano 2014	

Immunogenność

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia odpowiedzi immunologicznej u pacjentów leczonych lonkastuksymabu tezyryną. W badaniu ADCT-402-201 (LOTIS-2) 0 ze 134 pacjentów wykazało po leczeniu pozytywny wynik na obecność przeciwciał przeciwko lonkastuksymabu tezyrynie.

Osoby w podeszłym wieku

Spośród 145 pacjentów z chłoniakiem z dużych komórek B, którzy otrzymali produkt leczniczy Zynlonta w badaniu ADCT-402-201 (LOTIS-2), 55 % było w wieku 65 lat i starszych.
Nie obserwowano żadnych ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania lub skuteczności pomiędzy tymi pacjentami a pacjentami młodszymi.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zynlonta w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu chłoniaka nieziarniczego z komórek B (B-NHL) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.
Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycję na lonkastuksymab tezyryny w zatwierdzonym zalecanym dawkowaniu w cyklu 2 i w stanie stacjonarnym przedstawiono w tabeli 4. C_{max} lonkastuksymabu tezyryny w stanie stacjonarnym był o 39,0 % mniejszy niż C_{max} po drugiej dawce. Czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego wyniósł ok. 15 tygodni.

Tabela 4: Parametry ekspozycji na lonkastuksymabu tezyrynę

Czas	**C_{max} (ng/ml)**	**AUC_{tau} (ng • doba/ml)**
Cykl 2	2795 (36,4 %)	22 082 (46,0 %)
Stan stacjonarny	1705 (31,6 %)	16 265 (34,9 %)

C_{max} = maksymalne przewidywane stężenie w surowicy; AUC_{tau} = pole powierzchni pod krzywą w przedziale dawkowania.
Dane przedstawione jako średnia geometryczna i współczynnik zmienności (%CV)

Wchłanianie

Produkt leczniczy Zynlonta jest podawany w infuzji dożylnej. Nie przeprowadzono badań z innymi drogami podawania.

Dystrybucja

Średnia geometryczna (CV%) objętości dystrybucji lonkastuksymabu tezyryny wynosiła 7,14 (22,9 %) l.

Badania in vitro
SG3199 jest substratem dla glikoproteiny P (P-gp), ale nie jest substratem dla białka oporności raka piersi (BCRP), polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP)1B1, OATP1B3 lub transportera kationów organicznych (OCT)1.

SG3199 nie hamuje P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, organicznego transportera anionów (OAT)1, OAT3, OCT2, OCT1, białka ekstruzyjnego o działaniu przeciwbakteryjnym (MATE)1, MATE2-K, ani pompy eksportu soli kwasów żółciowych (BSEP) w klinicznie istotnych stężeniach niesprzężonego SG3199.

Metabolizm/biotransformacja

Oczekuje się, że część przeciwciała monoklonalnego lonkastuksymabu tezyryny będzie metabolizowana do małych peptydów przez szlaki kataboliczne. Cytotoksyna małocząsteczkowa, SG3199, jest metabolizowana przez CYP3A4/5 *in vitro*.

Badania in vitro
Enzymy cytochromu P450 (CYP): SG3199 nie hamuje CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4/5 w klinicznie istotnych stężeniach niesprzężonego SG3199.

Eliminacja

Średnia geometryczna (CV%) klirensu lonkastuksymabu tezyryny zmniejszyła się z czasem z 0,34 l/dobę (53,2 %) po podaniu pojedynczej dawki do 0,26 l/dobę (37,2 %) w stanie stacjonarnym. Średnia (odchylenie standardowe) okresu półtrwania lonkastuksymabu tezyryny wynosiła 15,8 (6,26) dni w cyklu 1 i 20,5 (5,72) dni w stanie stacjonarnym.

Wydalanie

Główne drogi wydalania SG3199 nie zostały zbadane u ludzi. Dane zebrane na modelu zwierzęcym (szczur) wykazują minimalne wydalanie przez nerki. Nie są dostępne dane kliniczne.

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce lonkastuksymabu tezyryny w zależności od wieku (20-94 lata), płci, rasy (biała wobec czarnej), masy ciała (42,1-160,5 kg), statusu ECOG (0-2) lub łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (CLcr 30-<90 ml/min według równania Cockcrofta-Gaulta).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Klirens lonkastuksymabu tezyryny u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (CLcr 30-<90 ml/min według równania Cockcrofta-Gaulta) nie różnił się istotnie od pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Dla SG3199 dane zebrane na modelu zwierzęcym (szczur) wykazują minimalne wydalanie przez nerki. Nie są dostępne dane kliniczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Łagodne zaburzenia czynności wątroby (bilirubina całkowita ≤ GGN i AspAT >GGN, lub bilirubina całkowita >1 do 1,5 × GGN i dowolne AspAT) mogą zwiększać ekspozycję na niesprzężony SG3199, jednak nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę lonkastuksymabu tezyryny.

Produktu leczniczego Zynlonta nie badano u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita > 1,5 × GGN i dowolne AspAT).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości z użyciem lonkastuksymabu tezyryny lub SG3199.

Genotoksyczność

SG3199 był genotoksyczny w teście mikrojądrowym *in vitro* oraz w teście aberracji chromosomalnych przy użyciu ludzkich limfocytów w mechanizmie klastogennym. Wyniki te są spójne z farmakologicznym działaniem SG3199 jako kowalentnym środkiem sieciującym DNA. Wyniki testu mutacji powrotnych bakterii (test Amesa) były niejednoznaczne z powodu cytotoksyczności.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie przeprowadzono dedykowanych badań toksyczności reprodukcyjnej u zwierząt z użyciem lonkastuksymabu tezyryny.

Jednak cytotoksyczny składnik produktu leczniczego Zynlonta, SG3199, sieciuje DNA, jest genotoksyczny i toksyczny dla szybko dzielących się komórek, co wskazuje, że może potencjalnie powodować działanie toksyczne na zarodek i płód.

Płodność

Nie przeprowadzono badań płodności z użyciem lonkastuksymabu tezyryny.

Wyniki badań toksyczności po wielokrotnym podaniu dożylnym lonkastuksymabu tezyryny u małp cynomolgus wskazują na możliwość zaburzenia funkcji rozrodczych i płodności u mężczyzn. Podawanie lonkastuksymabu tezyryny małpom cynomolgus co 3 tygodnie w dawce 0,6 mg/kg, łącznie 2 dawki, lub co 3 tygodnie w dawce 0,3 mg/kg przez 13 tygodni, łącznie 5 dawek, spowodowało niekorzystne wyniki, które obejmowały zmniejszenie masy i (lub) wielkości jąder i najądrzy, zanik kanalików nasiennych, degenerację komórek płciowych i (lub) zmniejszenie zawartości plemników w najądrzach. Dawka 0,3 mg/kg u zwierząt powoduje ekspozycję (AUC), która jest około 3-krotnie większa od ekspozycji przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi [MRHD] wynoszącej 0,15 mg/kg. Wyniki nie były odwracalne pod koniec 12-tygodniowego okresu regeneracji po 4 lub 13 tygodniach dawkowania.

Toksyczność

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp cynomolgus dożylne podawanie lonkastuksymabu tezyryny wiązało się z toksycznym działaniem na nerki, w tym zwiększeniem masy nerek i nefropatią ze zmiennym odwracalnym stanem zapalnym i zwłóknieniem.

U małp cynomolgus zaobserwowano czarne plamy skórne potencjalnie związane z działaniem fototoksycznym, które były nadal obecne po 12-tygodniowym okresie bez leczenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny monochlorowodorek
Polisorbat 20 (E 432)
Sacharoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego ani nie podawać w postaci infuzji z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

6 lata

Roztwór po rekonstytucji

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rekonstytuowany roztwór należy natychmiast użyć. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania produktu, który nie powinien być dłuższy niż 4 godziny w przypadku przechowywania w lodówce (2 °C-8 °C) lub 4 godziny w temperaturze pokojowej (20 °C-25 °C), o ile rekonstytucję przeprowadzono w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych. Wykazano, że rekonstytuowany roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres do 4 godzin w przypadku przechowywania w lodówce (2 °C-8 °C) lub 4 godzin w temperaturze pokojowej (20 °C-25 °C).

Roztwór rozcieńczony

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy natychmiast użyć. Jeżeli roztwór nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w przypadku przechowywania w lodówce (2 °C-8 °C) lub 8 godzin w temperaturze pokojowej (20 °C-25 °C), o ile rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych. Wykazano, że przygotowany roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres do 24 godzin w temperaturze pokojowej (20 °C-25 °C).

Nie stosować produktu leczniczego, jeśli warunki przechowywania przekraczają wartości graniczne.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C-8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka (przezroczyste szkło typu 1) zamknięta korkiem (guma pokryta fluoropolimerem), z aluminiowym zamknięciem z plastikowym wieczkiem typu flip-off, zawierająca 10 mg lonkastuksymabu tezyryny. Opakowanie zawierające jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne środki ostrożności

Produkt leczniczy Zynlonta zawiera składnik cytotoksyczny i należy go podawać pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu środków cytotoksycznych. Należy przestrzegać procedur właściwego obchodzenia się i usuwania cytotoksycznych produktów leczniczych.

Podczas obchodzenia się z tym produktem leczniczym należy przestrzegać właściwej techniki aseptycznej.

Rekonstytuowany produkt nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do podania pojedynczej dawki.

Produkt leczniczy Zynlonta należy przed podaniem rekonstytuować sterylną wodą do wstrzykiwań i rozcieńczyć w worku do infuzji dożylnych zawierającym 5% glukozę.

Rekonstytuowanego roztworu i rozcieńczonego roztworu do infuzji nie należy zamrażać ani narażać na bezpośrednie działanie promieni słonecznych.

Obliczenie dawki

Obliczyć całkowitą wymaganą dawkę (mg) na podstawie masy ciała pacjenta i przepisanej dawki (patrz punkt 4.2).

- Do uzyskania obliczonej dawki może być potrzebna więcej niż jedna fiolka.

Rekonstytucja proszku do sporządzania koncentratu

- Rekonstytuować każdą fiolkę proszku do sporządzania koncentratu przy użyciu 2,2 ml sterylnej wody do wstrzykiwań ze strumieniem skierowanym w stronę wewnętrznej ścianki fiolki, aby uzyskać końcowe stężenie 5 mg/ml.
- Delikatnie obracać fiolkę, aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Nie wstrząsać.
- Skontrolować rekonstytuowany roztwór pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego. Nie używać, jeśli rekonstytuowany roztwór jest przebarwiony, jest mętny lub zawiera widoczne cząstki stałe.
- Wyrzucić niewykorzystaną fiolkę po rekonstytucji, jeśli przekroczony został zalecany czas przechowywania.

Rozcieńczenie w worku do infuzji dożylnych

- Sterylną strzykawką pobrać wymaganą objętość rekonstytuowanego roztworu z fiolki. Wyrzucić niewykorzystane pozostałości w fiolce.
- Dodać obliczoną objętość dawki rekonstytuowanego roztworu produktu leczniczego Zynlonta do worka do infuzji dożylnych zawierającego 50 ml **5% glukozy**.
- Delikatnie wymieszać zawartość worka do infuzji dożylnych, powoli odwracając worek. Nie wstrząsać.
- Nie zaobserwowano niezgodności pomiędzy produktem leczniczym Zynlonta a workami do infuzji dożylnych z materiałami stykającymi się z produktem z polichlorku winylu (PCV), poliolefin (PO) i PAB (kopolimer etylenu i propylenu).
- Produkt leczniczy Zynlonta podawać za pomocą dedykowanej linii infuzyjnej wyposażonej w sterylny, niepirogenny filtr o małej zdolności wiązania białek, wbudowany lub dodatkowy (o wielkości porów 0,2 lub 0,22 mikrometra) i cewnik.

Usuwanie

Produkt leczniczy Zynlonta jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1695/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudnia 2022
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 października 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Zynlonta w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i formę materiału dotyczącego minimalizacji ryzyka działania fototoksycznego, w tym mediów komunikacyjnych, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu z właściwymi władzami krajowymi.

Dodatkowy materiał dotyczący minimalizacji ryzyka ma na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Zynlonta jest wprowadzany do obrotu, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego, które będą przepisywać produkt leczniczy Zynlonta, oraz wszyscy pacjenci, którzy mają stosować produkt leczniczy Zynlonta, otrzymają następujące materiały dotyczące minimalizacji ryzyka:

- Karta ostrzeżeń dla pacjenta
  - Karty ostrzeżeń dla pacjenta są dostarczane lekarzom przepisującym produkt leczniczy Zynlonta w celu rozdawania ich pacjentom otrzymującym produkt leczniczy Zynlonta (lonkastuksymabu tezyryna) w przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) lub chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBL).
  - Karta ta powinna być zawsze noszona ze sobą przez pacjentów i dostarcza pacjentom następujących kluczowych informacji dotyczących bezpieczeństwa:
    - leczenie produktem leczniczym Zynlonta może zwiększać ryzyko występowania reakcji nadwrażliwości na światło u pacjentów
    - objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji nadwrażliwości na światło
    - instrukcje dotyczące unikania narażenia na bezpośrednie i pośrednie światło słoneczne i kontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia jakichkolwiek wykwitów na skórze
    - komunikat ostrzegawczy dla lekarzy leczących pacjenta w dowolnym czasie, w tym w warunkach sytuacji nagłych, że pacjent stosuje produkt Zynlonta.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lonkastuksymabu tezyryny w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBL) po dwóch lub więcej liniach terapii systemowej podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki badania ADCT-402-311 (LOTIS 5), badania fazy III porównującego lonkastuksymabu tezyrynę w skojarzeniu z rytuksymabem (Lonca R) z immunochemioterapią u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL.	IV kwartał 2027 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zynlonta 10 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
lonkastuksymabu tezyryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 10 mg lonkastuksymabu tezyryny.
Po rekonstytucji każdy ml zawiera 5 mg lonkastuksymabu tezyryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Wykaz substancji pomocniczych: L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek, polisorbat 20 (E 432), sacharoza
Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.
Tylko do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny
Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1695/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zynlonta 10 mg proszek do sporządzania koncentratu
lonkastuksymabu tezyryna
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

iv. po rekonstytucji i rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

10 mg

6. INNE

Lek cytotoksyczny

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zynlonta 10 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
lonkastuksymabu tezyryna

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zynlonta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Zynlonta
3. Jak podawany jest lek Zynlonta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zynlonta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zynlonta i w jakim celu się go stosuje

Zynlonta jest lekiem przeciwnowotworowym, zawierającym substancję czynną lonkastuksymabu tezyryna.

Lek Zynlonta stosuje się w leczeniu dorosłych z określonym rodzajem raka o nazwie **chłoniak rozlany z dużych komórek B** (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), u których:
- choroba występuje ponownie (nawrotowy) po dwóch lub więcej terapiach lub którzy
- nie zareagowali na wcześniejsze leczenie (oporny na leczenie).

Chłoniak rozlany z dużych komórek B jest nowotworem, który rozwija się z rodzaju białych krwinek zwanych limfocytami B (zwanych również komórkami B).

W razie pytań na temat sposobu działania leku Zynlonta lub powodów przepisania tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Jak działa lek Zynlonta

Lonkastuksymabu tezyryna składa się z 2 części – przeciwciała (rodzaju białka przeznaczonego do rozpoznawania i przyłączania się do konkretnego celu) i leku cytotoksycznego (leku zdolnego do uśmiercania komórek, w tym komórek nowotworowych). Przeciwciało w tym leku jest zaprojektowane do przyłączania się do CD19, czyli białka występującego na powierzchni komórek B. Gdy przeciwciało wiąże się z tymi komórkami, w tym komórkami nowotworowymi, lek dostaje się do komórek i zabija je.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Zynlonta

Pacjent nie może otrzymywać leku Zynlonta, jeśli ma **uczulenie** na **lonkastuksymabu tezyrynę** lub którykolwiek z pozostałych **składników** tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Zynlonta należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:
- u pacjenta występuje **aktywne zakażenie** lub występowało niedawno
- u pacjenta występują **choroby wątroby**, objawami mogą być zażółcenie skóry i oczu (żółtaczka). Podczas leczenia lekarz będzie uważnie obserwować pacjenta pod kątem działań niepożądanych.
- pacjentka jest **w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko**. Zynlonta może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku (więcej informacji, patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią i wpływ na płodność").

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych.

Zakażenia
U osób leczonych lekiem Zynlonta wystąpiły ciężkie zakażenia, w tym zakażenia, które mogą prowadzić do śmierci. **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce,** jeśli u pacjenta wystąpią nowe lub nasilone objawy zakażenia, które są wymienione w punkcie 4 w akapicie „Ciężkie działania niepożądane".

Zatrzymanie płynów
Podczas leczenia lekiem Zynlonta organizm pacjenta może zatrzymywać zbyt dużo płynów. Może to być poważne. **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce,** jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy zatrzymania płynów, które są wymienione w punkcie 4 w akapicie „Ciężkie działania niepożądane". Lekarz zastosuje odpowiednie leczenie zatrzymania płynów. Jeśli wystąpi duży obrzęk, lekarz może wstrzymać leczenie do ustąpienia obrzęku.
Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli podczas leczenia lekiem Zynlonta u pacjenta wystąpi nagły przyrost masy ciała, pojawią się nowe lub nasilą się istniejące obrzęki twarzy, kończyn lub stawów (obrzęk) lub zawroty głowy (objaw niskiego ciśnienia krwi). Mogą to być objawy choroby zwanej zespołem przesiąkania włośniczek, które powoduje wyciekanie krwi z małych naczyń krwionośnych do ciała.

Mała liczba krwinek (płytek krwi, czerwonych i białych krwinek)
Małe liczby określonych krwinek (mała liczba krwinek) mogą być ciężkie lub poważne. Podczas leczenia lekiem Zynlonta lekarz lub pielęgniarka będą kontrolować liczbę krwinek. **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce,** jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy zakażenia, które są wymienione w punkcie 4 w akapicie „Ciężkie działania niepożądane". Mała liczba krwinek może być przyczyną zakażeń.

Reakcje skórne
U pacjentów leczonych lekiem Zynlonta występowały ciężkie reakcje skórne. Narażenie na działanie promieni słonecznych (w tym przez szyby szklane lub samochodowe) może spowodować ciężkie oparzenia słoneczne. Ważne jest, aby stosować krem z filtrem przeciwsłonecznym i nosić odpowiednią odzież, aby nie ulec oparzeniom. **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce**, jeśli u pacjenta wystąpią nowe lub nasilone ciężkie reakcje skórne. Objawy są wymienione w punkcie 4 w akapicie „Możliwe działania niepożądane".

Dzieci i młodzież
Tego leku nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Powodem jest brak informacji na temat stosowania w tej grupie wiekowej.

Lek Zynlonta a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o **wszystkich lekach przyjmowanych** przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Antykoncepcja (mężczyźni i kobiety)
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia lekiem Zynlonta i w ciągu 10 miesięcy po ostatniej dawce.

Mężczyźni z partnerkami w wieku rozrodczym **muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji** w trakcie leczenia lekiem Zynlonta i w ciągu 7 miesięcy po ostatniej dawce. Należy porozmawiać z lekarzem na temat skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża
Należy unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania tego leku. **Należy niezwłocznie poinformować lekarza,** jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub podejrzewa ciążę w trakcie leczenia lekiem Zynlonta. Lekarz może wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zynlonta.

Karmienie piersią
Nie należy karmić piersią w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po ostatniej dawce. Nie wiadomo czy lek Zynlonta przenika do mleka ludzkiego.

Płodność
Lek Zynlonta **może powodować problemy z płodnością u mężczyzn**, co może mieć wpływ na ich zdolność do spłodzenia potomstwa. Pacjenci mogą zasięgnąć porady, w jaki sposób oddać nasienie do przechowania przed rozpoczęciem leczenia. Należy porozmawiać z lekarzem w celu uzyskania informacji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Zynlonta nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jeśli wystąpią reakcje związane z infuzją lub jeśli pacjent czuje się zmęczony, słaby lub ma zawroty głowy (patrz punkt 4), nie należy prowadzić samochodu, jeździć na rowerze ani używać narzędzi lub maszyn, dopóki pacjent nie poczuje się lepiej. Więcej informacji o działaniach niepożądanych, patrz punkt 4.

Lek Zynlonta zawiera polisorbaty
Ten lek zawiera 0,4 mg polisorbatu 20 w każdej fiolce co odpowiada 0,2 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak podawany jest lek Zynlonta

Lek Zynlonta jest podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu takich terapii. Jest podawany **do żyły** we wlewie kroplowym (infuzja) **przez okres 30 minut.**

Dawka tego leku jest zależna od masy ciała pacjenta. Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 0,15 mg na każdy kg masy ciała.

W tabeli poniżej przedstawiono zalecaną dawkę w każdym cyklu leczenia.

Zalecana dawka	**Cykl**
0,15 mg na kg co 21 dni	Cykl 1
0,15 mg na kg co 21 dni	Cykl 2
0,075 mg na kg co 21 dni	Cykl 3 i kolejne

Lekarz może zmniejszyć dawkę, jeśli wystąpią jakiekolwiek ciężkie działania niepożądane.

Przyjmowanie deksametazonu z lekiem Zynlonta
Podczas leczenia lekiem Zynlonta pacjent otrzyma również inny lek o nazwie deksametazon, który pomoże zmniejszyć działania niepożądane wynikające z leczenia.
Pacjent otrzyma 4 mg deksametazonu doustnie lub dożylnie dwa razy na dobę przez trzy dni, zaczynając od dnia poprzedzającego leczenie lekiem Zynlonta.
Jeśli pacjent nie otrzyma deksametazonu dzień przed leczeniem, to musi on zostać podany co najmniej 2 godziny przed otrzymaniem leku Zynlonta.

Jak często będzie podawany lek Zynlonta
Lek Zynlonta jest zazwyczaj podawany co 3 tygodnie (w dniu 1. 21-dniowego cyklu).
- Przed każdą infuzją lekarz poda pacjentowi leki, które zmniejszą prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych.
- Lekarz może przerwać leczenie, opóźnić leczenie lub zmienić dawkę leku Zynlonta, jeśli wystąpią ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4 Możliwe działania niepożądane).
- Lekarz będzie regularnie wykonywał badania krwi, aby sprawdzić, czy nie występują działania niepożądane leku Zynlonta.
- Lekarz zadecyduje, ile cykli leczenia pacjent potrzebuje.

Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku Zynlonta
Ponieważ infuzja jest podawana pacjentowi przez lekarza lub inny odpowiednio przeszkolony personel, przedawkowanie jest mało prawdopodobne. Jeśli nieumyślnie pacjent otrzyma zbyt dużą dawkę leku, lekarz będzie kontrolował pacjenta i w razie konieczności pacjent otrzyma dodatkowe leczenie.

Pominięcie dawki Zynlonta
W przypadku pominięcia dawki leku Zynlonta konieczne jest jak najszybsze jego podanie. Może być konieczne przełożenie otrzymania kolejnej planowanej dawki, aby została podana 21 dni po podaniu pominiętej dawki. Powinien być zachowany 21-dniowy odstęp między dawkami.

Przerwanie otrzymywania leku Zynlonta
Pacjent nie powinien przerywać przedwcześnie leczenia bez wcześniejszej rozmowy z lekarzem.

Leczenie chłoniaka lekiem Zynlonta wymaga zazwyczaj kilku infuzji. Liczba infuzji, które pacjent otrzyma, zależy od tego, jak pacjent reaguje na leczenie. Z tego powodu, nawet jeśli pacjent zauważy poprawę objawów, należy kontynuować przyjmowanie leku Zynlonta, dopóki lekarz nie zadecyduje, że lek należy odstawić. Jeśli leczenie zostanie przerwane zbyt szybko, objawy mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.
Następujące działania niepożądane zgłaszano dla tego leku:

Ciężkie działania niepożądane

Zakażenia
U osób leczonych lekiem Zynlonta wystąpiły ciężkie zakażenia, w tym zakażenia, które mogą prowadzić do śmierci. **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce**, jeśli pacjent zauważy którykolwiek z poniższych objawów:
- gorączka
- dreszcze
- objawy grypopodobne (kaszel, zmęczenie lub osłabienie i bóle ciała)
- silny ból głowy

- skaleczenia lub zadrapania, które są czerwone, ciepłe, spuchnięte lub bolesne

Zatrzymanie płynów
Podczas leczenia lekiem Zynlonta organizm pacjenta może zatrzymywać zbyt dużo płynów. Może to być poważne. Obrzęk może pojawić się w różnych częściach ciała, w tym dłoniach, stopach (bardzo często) i brzuchu (często) lub wokół narządów wewnętrznych, takich jak serce (często) i płuca (bardzo często).
Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent zauważy którykolwiek z poniższych objawów:
- ból w klatce piersiowej (często)
- trudności z oddychaniem (bardzo często)
- obrzęk w jakiejkolwiek części ciała (bardzo często)

Mała liczba krwinek
Mała liczba krwinek (bardzo często) może być ciężka lub poważna. Podczas leczenia lekiem Zynlonta lekarz lub pielęgniarka będą kontrolować morfologię krwi. **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce**, jeśli pacjent zauważy siniaki lub krwawienia, lub którykolwiek z powyższych objawów zakażeń.

Reakcje skórne
U pacjentów leczonych lekiem Zynlonta występowały reakcje skórne (często). Niektóre z nich mogą być ciężkie. **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce**, jeśli u pacjenta wystąpią nowe lub nasilone ciężkie reakcje skórne, w tym:
- wrażliwość na światło słoneczne, w tym reakcje podobne do oparzeń słonecznych, takie jak łuszczenie się skóry i podrażnienie po ekspozycji na światło
- swędząca wysypka
- pęcherze na skórze
- ciemniejsze plamy na skórze
- podrażnienie, obrzęk, ból i (lub) uszkodzenie skóry w miejscu wstrzyknięcia.

Inne działania niepożądane
W przypadku zaobserwowania któregokolwiek z działań niepożądanych wymienionych poniżej należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę:

Bardzo często: może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób
- zmęczenie i bladość skóry
- nieprawidłowe wyniki badań krwi, wykazujące:
  - małą liczbę neutrofilów, rodzaju białych krwinek, które zwalczają zakażenia, czasami z gorączką
  - małą liczbę płytek krwi, co może prowadzić do krwawień i siniaków
  - choroby wątroby
- utrata apetytu
- nudności lub wymioty
- biegunka
- ból brzucha
- zaparcia
- zaczerwienienie skóry
- wysypka
- świąd.

Często: może dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób
- zakażenie płuc, w tym zapalenie oskrzeli lub zapalenie płuc
- ciężkie zakażenie całego organizmu (posocznica)
- zakażenie nosa i gardła
- wysypka charakteryzująca się płaskim, czerwonym obszarem na skórze, który jest pokryty małymi, uniesionymi guzkami
- ból mięśni

- ból stawów
- ból pleców i karku
- ból rąk i nóg
- brak energii.

Niezbyt często: może dotyczyć mniej niż 1 na 100 osób
- wypełnione ropą wypukłe guzki na skórze
- dyskomfort w kończynie
- dyskomfort mięśni i kości
- zapalenie błony otaczającej serce.

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych
- pajączki (pęknięte naczynia krwionośne znajdujące się przy powierzchni skóry)
- pęcherze
- wysypka składająca się z drobnych do małych pęcherzy wypełnionych płynem
- małe czerwone lub fioletowe plamki pojawiające się na skórze, często zaczynające się na nogach, które mogą powoli rozprzestrzeniać się na inne części ciała, zazwyczaj bez towarzyszącego bólu, świądu lub obrzęku (kolagenowa waskulopatia skórna)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zynlonta

Lek Zynlonta będzie przechowywany przez lekarza i farmaceutę w szpitalu lub klinice, gdzie pacjent jest leczony.
Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka są odpowiedzialni za przechowywanie tego leku i prawidłowe usuwanie niezużytego produktu. Poniższe informacje przeznaczone są dla fachowego personelu medycznego.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po „Termin ważności (EXP)". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C-8 °C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Rekonstytuowanego roztworu i rozcieńczonego roztworu do infuzji nie należy zamrażać ani narażać na bezpośrednie działanie promieni słonecznych.

Zynlonta jest lekiem cytotoksycznym. Należy przestrzegać odpowiednich specjalnych procedur postępowania i usuwania odpadów.

Lekarz lub farmaceuta jest odpowiedzialny za prawidłowe usunięcie niewykorzystanego leku Zynlonta. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zynlonta
- **Substancją czynną** jest lonkastuksymabu tezyryna. Każda fiolka zawiera 10 mg lonkastuksymabu tezyryny. Po rekonstytucji każdy ml zawiera 5 mg lonkastuksymabu tezyryny.
- **Pozostałe składniki** to: L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek, polisorbat 20 (E 432), sacharoza (patrz punkt 2 „Lek Zynlonta zawiera polisorbaty").

Jak wygląda lek Zynlonta i co zawiera opakowanie
Lek ten jest proszkiem w kolorze białym do białawego, o zbrylonym wyglądzie. Jest dostarczany w szklanej fiolce i jest przeznaczony tylko do jednorazowego użycia. Proszek należy zrekonstytuować i rozcieńczyć przed infuzją.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Szwecja

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.
Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Należy przestrzegać procedur właściwego postępowania i usuwania przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Rekonstytucja proszku do sporządzania koncentratu

- Rekonstytuować każdą fiolkę proszku do sporządzania koncentratu przy użyciu 2,2 ml sterylnej wody do wstrzykiwań ze strumieniem skierowanym w stronę wewnętrznej ścianki fiolki, aby uzyskać końcowe stężenie 5 mg/ml.
- Delikatnie obracać fiolkę, aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Nie wstrząsać.
- Skontrolować rekonstytuowany roztwór pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego. Nie używać, jeśli rekonstytuowany roztwór jest przebarwiony, mętny lub zawiera widoczne cząstki stałe.

- Wyrzucić niewykorzystaną fiolkę po rekonstytucji, jeśli przekroczony został zalecany czas przechowywania.

Rozcieńczenie w worku do infuzji dożylnych

- Sterylną strzykawką pobrać wymaganą objętość rekonstytuowanego roztworu z fiolki. Wyrzucić niewykorzystane pozostałości w fiolce.
- Dodać obliczoną objętość dawki rekonstytuowanego roztworu produktu leczniczego Zynlonta do worka do infuzji dożylnych zawierającego 50 ml **5% glukozy**.
- Delikatnie wymieszać zawartość worka do infuzji dożylnych, powoli odwracając worek. Nie wstrząsać.
- Nie zaobserwowano niezgodności pomiędzy produktem leczniczym Zynlonta a workami do infuzji dożylnych z materiałami stykającymi się z produktem z polichlorku winylu (PCV), poliolefin (PO) i PAB (kopolimer etylenu i propylenu).
- Produkt leczniczy Zynlonta podawać za pomocą dedykowanej linii infuzyjnej wyposażonej w sterylny, niepirogenny filtr o małej zdolności wiązania białek, wbudowany lub dodatkowy (o wielkości porów 0,2 lub 0,22 mikrometra) i cewnik.

Roztwór po rekonstytucji

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rekonstytuowany roztwór należy natychmiast użyć. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania produktu, który nie powinien być dłuższy niż 4 godziny w przypadku przechowywania w lodówce (2 °C-8 °C) lub 4 godziny w temperaturze pokojowej (20 °C-25 °C), o ile rekonstytucję przeprowadzono w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych. Wykazano, że rekonstytuowany roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres do 4 godzin w przypadku przechowywania w lodówce (2 °C-8 °C) lub 4 godzin w temperaturze pokojowej (20 °C-25 °C).

Roztwór rozcieńczony

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy natychmiast użyć. Jeżeli roztwór nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w przypadku przechowywania w lodówce (2 °C-8 °C) lub 8 godzin w temperaturze pokojowej (20 °C-25 °C), o ile rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych. Wykazano, że przygotowany roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres do 24 godzin w temperaturze pokojowej (20 °C-25 °C).