

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zynlonta 10 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 10 mg lonkastuximabu tesirinu.

Po rekonstituci obsahuje jeden ml 5 mg lonkastuximabu tesirinu.

Lonkastuximab tesirin je konjugát protilátky proti CD19 a alkylačního činidla, který se skládá z humanizované monoklonální protilátky IgG1 kappa získané z ovariálních buněk křečička čínského rekombinantní DNA technologií a konjugované prostřednictvím proteázou štěpitelného valin-alanin linkeru s SG3199, dimerem pyrrolbenzodiazepinu (PBD), který je cytotoxickým alkylačním činidlem. SG3199 připojený k linkeru je označován jako SG3249 neboli tesirin.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek, který má vzhled koláče.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zynlonta jako monoterapie je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabovaným nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) a B-buněčným lymfomem s vysokým stupněm malignity (HGBL, high-grade B-cell lymphoma) po dvou nebo více systémových terapiích.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Zynlonta smí být podáván pouze pod dohledem zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s diagnózou a léčbou pacientů s maligními nádory.

Dávkování

Doporučené dávkování přípravku Zynlonta je 0,15 mg/kg každých 21 dnů po dobu 2 cyklů a následně 0,075 mg/kg každých 21 dnů v následných cyklech do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Premedikace dexamethasonem

Pokud není kontraindikován, dexamethason v dávce 4 mg se podává perorálně nebo intravenózně dvakrát denně po dobu 3 dnů, počínaje dnem předcházejícím podání přípravku Zynlonta, k zmírnění

toxicit souvisejících s pyrrolbenzodiazepinem (PBD). Pokud podávání dexamethasonu není zahájeno den před podáním přípravku Zynlonta, je třeba dexamethason začít podávat perorálně nebo intravenózně podávat nejméně 2 hodiny před podáním přípravku Zynlonta.

Opožděné nebo vynechané dávky

Pokud je naplánovaná dávka přípravku Zynlonta vynechána, je třeba ji podat co nejdříve a rozpis dávkování upravit tak, aby byl zachován 21denní rozestup mezi dávkami.

Úprava dávkování

Informace o úpravě dávkování při hematologických a nehematologických nežádoucích účincích (viz bod 4.8) naleznete v tabulce 1 níže.

Tabulka 1: Úprava dávkování přípravku Zynlonta při hematologických a nehematologických nežádoucích účincích

Nežádoucí účinky	Závažnost	Úprava dávkování
Hematologické nežádoucí účinky		
Neutropenie (viz bod 4.8)	Absolutní počet neutrofilů nižší než $1 \times 10^9/l$	Přípravek Zynlonta vysaďte, dokud se počet neutrofilů nevrátí na hodnotu $1 \times 10^9/l$ nebo vyšší.
Trombocytopenie (viz bod 4.8)	Počet trombocytů nižší než 50 000/ μl	Přípravek Zynlonta vysaďte, dokud se počet trombocytů nevrátí na hodnotu 50 000/ μl nebo vyšší.
Nehematologické nežádoucí účinky		
Edém nebo efuze (viz bod 4.8)	Stupeň 2 nebo vyšší	Přípravek Zynlonta vysaďte, dokud se toxicita nesníží na stupeň 1 nebo nižší.
Další nežádoucí účinky (viz bod 4.8)	Stupeň 3 nebo vyšší	Přípravek Zynlonta vysaďte, dokud se toxicita nesníží na stupeň 1 nebo nižší.

Pokud je podání dávky vzhledem k toxicitě související s přípravkem Zynlonta opožděno o více než 3 týdny, je třeba následné dávky o 50 % snížit. Pokud je kvůli toxicitě nutné snížit dávkování po druhé dávce 0,15 mg/kg (cyklus 2), pacient v cyklu 3 dostane dávku 0,075 mg/kg.

Pokud se toxicita vyskytne znovu po dvojnásobném snížení dávkování po nežádoucím účinku, je třeba zvážit trvalé vysazení přípravku Zynlonta.

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná úprava dávkování přípravku Zynlonta (viz bod 5.1).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování přípravku Zynlonta (viz bod 5.2).

Nebyly provedeny studie přípravku Zynlonta u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} 15 až 29 ml/min). Účinek těžké poruchy funkce ledvin a terminálního stadia onemocnění ledvin, bez hemodialýzy nebo s hemodialýzou, na farmakokinetiku lonkastuximabu tesirinu není znám. U těchto pacientů může být při podávání lonkastuximabu tesirinu vhodné dodatečné monitorování nežádoucích účinků.

U SG3199 vykazují data shromážděná ze zvířecího modelu (potkan) minimální vylučování ledvinami. Nejsou dostupné žádné klinické údaje.

Porucha funkce jater

Úprava dávkování se nedoporučuje u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin \leq horní limit normálu [ULN] a aspartátaminotransferáza [AST] $>$ ULN nebo celkový bilirubin >1 až $1,5 \times$ ULN a libovolná hodnota AST).

Nebyly provedeny studie přípravku Zynlonta u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $>1,5 \times \text{ULN}$ a libovolná hodnota AST).

U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje monitorování nežádoucích účinků.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost lonkastuximabu tesirinu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Zynlonta je pro intravenózní podání.

Infuze se podává po dobu 30 minut intravenózní kanylou.

Extravazace přípravku Zynlonta se pojí s podrážděním, otokem, bolestí a/nebo poškozením tkáně, které může být těžké (viz bod 4.8). Během podávání léčivého přípravku je třeba v místě infuze sledovat možnou subkutánní infiltraci.

Přípravek Zynlonta je nutné pod dohledem zdravotnického pracovníka asepticky rekonstituovat a naředit. Musí se podávat pomocí vyhrazené infuzní kanyly opatřené sterilním, apyrogenním, in-line nebo přídatným filtrem s nízkou vazností proteinů (velikost pórů 0,2 nebo 0,22 μm) a katétru.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Tento léčivý přípravek obsahuje cytotoxickou složku, která je kovalentně navázaná na monoklonální protilátku (viz zvláštní postupy pro zacházení a likvidaci v bodě 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Efuze a edém

U pacientů léčených přípravkem Zynlonta byly hlášeny závažné efuze a edémy (viz bod 4.8).

U pacientů je třeba sledovat nové nebo zhoršující se edémy nebo efuze. Pokud se vyskytne edém nebo efuze stupně 2 nebo vyššího, přípravek Zynlonta je třeba do vymizení toxicity vysadit. Pokud se u pacientů rozvinou příznaky pleurálního nebo perikardiálního výpotku, např. nová nebo zhoršená dušnost, bolest na hrudi a/nebo ascites, např. otok v oblasti břicha nebo nadmutí, je třeba zvážit diagnostické zobrazovací vyšetření. Je třeba nasadit vhodnou léčbu edémů nebo efuzí (viz bod 4.2).

Myelosuprese

Léčba přípravkem Zynlonta může způsobit závažnou nebo těžkou myelosupresi včetně neutropenie, trombocytopenie a anémie (viz bod 4.8).

Před každou dávkou přípravku Zynlonta je třeba posoudit krevní obraz. Cytopenie mohou vyžadovat častější laboratorní monitorování a/nebo přerušeni podávání, snížení dávky nebo vysazení přípravku Zynlonta. Pokud je to relevantní, má se zvážit profylaktické podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (viz bod 4.2).

Infekce

U pacientů léčených přípravkem Zynlonta byly hlášeny fatální a závažné infekce včetně oportunních infekcí (viz bod 4.8).

U pacientů je třeba sledovat nové nebo zhoršující se známky a příznaky odpovídající infekci. Při infekci stupně 3 nebo 4 je přípravek Zynlonta třeba vysadit, dokud infekce nevymizí (viz bod 4.2).

Fotosenzitivita a kožní reakce

U pacientů léčených přípravkem Zynlonta byly hlášeny závažné kožní reakce. V klinických studiích s přípravkem Zynlonta byly kožní reakce léčeny perorálními a lokálními kortikosteroidy a antipruritiky (viz bod 4.8).

U pacientů je třeba sledovat nové nebo zhoršující se kožní reakce včetně fotosenzitivních reakcí. Při těžkých (stupeň 3) kožních reakcích je třeba přípravek Zynlonta do vymizení vysadit (viz bod 4.2). Pacienty je třeba poučit, aby minimalizovali nebo eliminovali vystavení přímému přírodnímu nebo umělému slunečnímu světlu včetně expozice přes skleněná okna. Pacienty je třeba instruovat, aby kůži před slunečním světlem chránili oděvy chránícími před sluncem a/nebo prostředky na ochranu proti slunečnímu záření. Pokud se rozvine kožní reakce nebo vyrážka, má se zvážit dermatologická konzultace (viz bod 5.3).

Embryonální/fetální toxicita

Přípravek Zynlonta může při podání těhotné ženě způsobit embryofetální poškození, protože obsahuje genotoxickou sloučeninu (SG3199), která působí na aktivně se dělící buňky.

Těhotné ženy je nutné informovat o potenciálním riziku pro plod.

Ženy ve fertilním věku je nutné poučit, aby během léčby přípravkem Zynlonta a ještě 10 měsíců po jeho poslední dávce používaly účinnou antikoncepci. Muže s partnerkami ve fertilním věku je nutné poučit, aby účinnou antikoncepci používali během léčby přípravkem Zynlonta a ještě 7 měsíců po jeho poslední dávce (viz bod 4.6).

Fertilita

V neklinických studiích byl lonkastuximab tesirin spojován s testikulární toxicitou a může tedy narušit mužskou reprodukční funkci a fertilitu (viz bod 5.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U člověka nebyly provedeny žádné studie interakcí lonkastuximabu tesirinu, volného tesirinu, SG3199 a souvisejících metabolitů.

Neočekávají se žádné klinicky důležité farmakokinetické interakce (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženy

Ženy ve fertilním věku je nutné poučit, aby během léčby lonkastuximabem tesirinem a nejméně ještě 10 měsíců po jeho poslední dávce používaly účinnou antikoncepci.

Muži

Vzhledem k možné genotoxicitě je nutné muže s partnerkami ve fertilním věku poučit, aby během léčby lonkastuximabem tesirinem a nejméně ještě 7 měsíců po jeho poslední dávce používali účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání lonkastuximabu tesirinu těhotným ženám nejsou k dispozici. S lonkastuximabem tesirinem nebyly provedeny žádné reprodukční studie na zvířatech. Přípravek Zynlonta může při podání těhotné ženě způsobit embryofetální toxicitu, protože obsahuje genotoxickou sloučeninu (SG3199) a působí na aktivně se dělicí buňky. Přípravek Zynlonta se nedoporučuje podávat během těhotenství s výjimkou situací, kdy potenciální přínos pro ženu převáží riziko pro plod. Podávání přípravku Zynlonta se u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Před zahájením léčby přípravkem Zynlonta se doporučuje provést těhotenský test.

Kojení

Nejsou dostupné žádné údaje o přítomnosti lonkastuximabu tesirinu nebo SG3199 v lidském mateřském mléku ani o účincích na kojence či tvorbu mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Zynlonta a nejméně ještě 3 měsíce po jeho poslední dávce přerušeno.

Fertilita

Z výsledků studií na zvířatech vyplývá, že lonkastuximab tesirin může narušit mužskou fertilitu (viz bod 5.3). Mužům léčeným tímto léčivým přípravkem se tedy má doporučit, aby před zahájením léčby zvážili odebrání a uložení vzorků spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zynlonta nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientů užívajících lonkastuximab tesirin však byla hlášena únava, což je třeba zohlednit při řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u lonkastuximabu tesirinu byly zvýšená γ -glutamyltransferáza (35,8 %), neutropenie (34,9 %), únava (30,2 %), anémie (28,8 %), trombocytopenie (28,4 %), nauzea (26,5 %), periferní edém (23,3 %) a vyrážka (20,0 %). Nejčastějšími těžkými nežádoucími účinky (\geq stupeň 3) byly neutropenie (24,2 %), zvýšená γ -glutamyltransferáza (17,2 %), trombocytopenie (15,8 %), anémie (11,6 %) a infekce (9,8 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly febrilní neutropenie (3,3 %), bolest břicha, dušnost a pleurální výpotek (u všech 1,9 %). Plicní infekce byla identifikována jako nežádoucí účinek spojovaný s fatálními následky (0,5 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k vysazení léčby byly zvýšená γ -glutamyltransferáza (8,8 %), periferní edém (2,8 %), trombocytopenie (1,9 %) a pleurální nebo perikardiální výpotek (obojí 1,4 %).

Četnost úpravy nebo přerušování dávkování vzhledem k nežádoucím účinkům byla 47,4 %. Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím ke snížení dávkování bylo zvýšení γ -glutamyltransferázy (3,3 %)

a nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k opoždění podání dávky byly zvýšení γ -glutamyltransferázy (17,7 %), neutropenie (11,2 %) a trombocytopenie (7,9 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Četnosti nežádoucích účinků vycházejí z údajů 215 pacientů s relabovaným nebo refrakterním DLBCL, kterým byl přípravek Zynlonta podáván v monoterapii formou intravenózní infuze v doporučené počáteční dávce (0,15 mg/kg) ve dvou studiích monoterapie; z nich 145 pacientů se účastnilo fáze II pivotní studie ADCT-402-201 (LOTIS-2) a 70 se účastnilo fáze I studie (ADCT-402-101). Medián, po který byli tito pacienti vystaveni přípravku Zynlonta, byl 45 dnů (rozpětí 1 až 569 dnů).

Není-li uvedeno jinak, četnosti nežádoucích účinků se zakládají na četnosti nežádoucích příhod ze všech příčin v uvedených klinických studiích, kde část těchto příhod nežádoucích účinků může mít jiné příčiny než léčivý přípravek, např. onemocnění, jiné léčivé přípravky nebo nesouvisející příčiny.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů databáze MedDRA a klasifikovány podle frekvence výskytu jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou v každé frekvenci seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené pro přípravek Zynlonta u dospělých pacientů s relabovaným nebo refrakterním DLBCL

Třídy orgánových systémů MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		Pneumonie ^a (včetně plicní infekce) Infekce horních cest dýchacích Infekce dolních cest dýchacích	
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie Neutropenie Trombocytopenie	Febrilní neutropenie	
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Retence tekutin	Přetížení tekutinami
Poruchy nervového systému		Letargie	
Srdeční poruchy		Perikardiální výpotek	Perikarditida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Pleurální výpotek Dušnost ^b		
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha ^c Průjem Nauzea Zvracení Zácpa	Ascites	

Třídy orgánových systémů MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka Pruritus Erytém	Fotosenzitivní reakce Makulopapulózní vyrážka Kožní hyperpigmentace Svědivá vyrážka Otok obličeje Bulózní dermatitida	Pustulózní vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest krku Bolest v končetině Bolest zad Muskuloskeletální bolest Myalgie Muskuloskeletální bolest hrudníku	Muskuloskeletální diskomfort Diskomfort končetin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém Únava	Edém tváře Astenie Periferní otok Otok Nekardiální bolest na hrudi	Generalizovaný edém Edém
Vyšetření	Zvýšená γ -glutamyltransferáza Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšená alaninaminotransferáza Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi		
^a Nežádoucí účinky spojované se stupněm 5 ^b Dušnost zahrnuje dušnost a námahovou dušnost ^c Bolest břicha zahrnuje bolest břicha, břišní diskomfort, bolest dolní poloviny břicha a bolest horní poloviny břicha			

Popis vybraných nežádoucích účinků

Efuze a edém

U pacientů léčených přípravkem Zynlonta se vyskytly závažné efuze a edémy. Edém a efuze stupně ≥ 3 se vyskytly u 5,6 % pacientů. Perikardiální výpotek stupně 3 nebo 4 se vyskytl u 1,4 % pacientů. Pleurální výpotek stupně 3 se vyskytl u 2,8 %, periferní edém i ascites stupně 3 vždy u 1,4 % a periferní otok stupně 3 u 0,5 % pacientů (viz bod 4.4). Efuze a edém vedly k vysazení léčby u 5,1 % pacientů. Nevyskytly se žádné fatální případy efuze ani otoku. Medián doby nástupu efuze a edému stupně ≥ 3 byl 115 dní, respektive 101 dní (viz bod 4.4).

Myelosuprese

Léčba přípravkem Zynlonta může způsobit těžkou myelosupresi. Neutropenie stupně 3 nebo 4 se vyskytla u 24,2 %, trombocytopenie stupně 3 nebo 4 u 15,8 % a anémie stupně 3 nebo 4 u 11,6 % pacientů. Febrilní neutropenie se vyskytla u 3,3 % pacientů (viz bod 4.4). Trombocytopenie a neutropenie vedly k vysazení léčby u 1,9 %, respektive 0,5 % pacientů. U žádného pacienta nedošlo k vysazení léčby z důvodu anémie (viz bod 4.4). Medián doby nástupu neutropenie stupně 3 nebo 4 byl 36,0 dní, trombocytopenie stupně 3 nebo 4 byl 28,5 dní a anémie stupně 3 nebo 4 byl 22,0 dní (viz bod 4.4).

Infekce

U pacientů léčených přípravkem Zynlonta se vyskytly fatální a závažné infekce včetně oportunních infekcí. Infekce stupně ≥ 3 se vyskytly u 9,8 % pacientů a související fatální infekce u 0,5 % pacientů (viz bod 4.4). Infekce vedly k vysazení léčby u 0,9 % pacientů.

Kožní reakce

U pacientů léčených přípravkem Zynlonta se vyskytly těžké kožní reakce. Kožní reakce stupně 3 se vyskytly u 3,7 % pacientů a zahrnovaly fotosenzitivní reakce (1,4 %), vyrážku (0,9 %), pustulózní vyrážku (0,5 %), makulopapulózní vyrážku (0,5 %) a erytém (0,5 %) (viz bod 4.4). Kožní reakce stupňů 4 a 5 se nevyskytly. U tří (3) pacientů (1,4 %) byl přípravek Zynlonta vysazen vzhledem ke kožním reakcím stupně 1–2 a u žádných pacientů nebyl přípravek Zynlonta vysazen kvůli těžké kožní reakci. Medián doby nástupu byl 32,0 dní u fotosenzitivních reakcí stupně 3 a 56,0 dní u nefotosenzitivních kožních reakcí stupně 3 (viz bod 4.4).

U pacientů léčených přípravkem Zynlonta byly hlášeny závažné kožní reakce. V klinických studiích s přípravkem Zynlonta byly kožní reakce léčeny perorálními a lokálními kortikosteroidy a antipruritiky (viz bod 4.4).

Funkční jaterní testy

Abnormální funkční jaterní testy stupně závažnosti ≥ 3 se vyskytly u 19,5 % pacientů, přičemž u 17,2 % pacientů se vyskytla zvýšená γ -glutamyltransferáza (GGT) stupně 3 nebo 4. Zvýšení GGT mělo za následek opoždění podání dávky u 17,7 % pacientů, snížení dávky u 3,3 % pacientů a vysazení léčby u 8,8 % pacientů. Zvýšená alaninaminotransferáza stupně 3 se vyskytla u 2,8 % pacientů, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi u 1,4 % a zvýšená aspartátaminotransferáza u 0,9 % pacientů. Zvýšený bilirubin v krvi byl zjištěn u 2,8 % pacientů s tím, že stupeň 3 se vyskytl u 1,4 % pacientů.

Poregistrační zkušenosti

Z poregistračních hlášení pro přípravek Zynlonta byly identifikovány níže uvedené nežádoucí účinky léčivého přípravku. Tyto účinky jsou hlášeny dobrovolně u populace neurčité velikosti, proto není vždy možné spolehlivě odhadnout jejich frekvenci výskytu nebo stanovit příčinnou souvislost s expozicí léku.

Poruchy kůže a podkožní tkáně: teleangiektázie, puchýř, vezikulózní vyrážka (frekvence není známa).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

K řešení jakékoli zjištěné toxicity je třeba použít symptomatickou léčbu a standardní podpůrnou péči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátka a konjugáty protilátka - léčivo, jiné monoklonální protilátka a konjugáty protilátka - léčivo

ATC kód: L01FX22

Mechanismus účinku

Lonkastuximab tesirin je konjugovaná protilátka (antibody drug conjugate, ADC) zaměřená na CD19. Komponent monoklonální protilátky IgG1 kappa se navazuje na lidský CD19, transmembránový protein exprimovaný na povrchu buněk pocházejících z B-linie. Malomolekulárním komponentem je SG3199, dimer PBD a alkylační činidlo.

Po navázání na CD19 je lonkastuximab tesirin internalizován a poté pomocí proteolytického štěpení uvolní SG3199. Uvolněný SG3199 se naváže na menší žlábek DNA, vytvoří vysoce cytotoxické meziřetězcové křížové vazby DNA a následně vyvolá buněčnou smrt.

Farmakodynamické účinky

Vyšší expozice lonkastuximabu tesirinu v 1. cyklu byla spojována s vyšší účinností v rámci rozsahu dávek 0,015–0,2 mg/kg (0,1–1,33násobek maximální doporučené dávky). Vyšší expozice lonkastuximabu tesirinu v 1. cyklu byla spojována s vyšším výskytem některých nežádoucích účinků stupně ≥ 2 včetně kožních a nehtových reakcí, abnormalit funkčních jaterních testů a zvýšené γ -glutamyltransferázy.

Srdeční elektrofyziologie

Lonkastuximab tesirin při maximální doporučené terapeutické dávce 0,15 mg/kg během 1. a 2. cyklu nezpůsobuje velká průměrná prodloužení (tj. >20 ms) QTc intervalu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Zynlonta byla vyhodnocena ve studii ADCT-402-201 (LOTIS-2), otevřené, jednoramenné studii 145 dospělých pacientů s relabovaným nebo refrakterním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po nejméně 2 předchozích systémových léčbách. Ze studie byli vyloučeni pacienti s objemným („bulky“) postižením (definované jako nejdelší velikost nádoru ≥ 10 cm), vzhledem k nižší odpovědi, a aktivním lymfomem centrálního nervového systému. Pacienti dostávali přípravek Zynlonta v dávce 0,15 mg/kg každé 3 týdny po dobu 2 cyklů, potom 0,075 mg/kg každé 3 týdny v následujících cyklech. Pacienti byli léčeni po dobu 1 roku nebo déle, pokud to pro ně mělo klinický přínos, nebo do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

U 145 pacientů, kteří dostávali přípravek Zynlonta, byl medián počtu cyklů 3 (rozpětí 1 až 26); 60 % pacientů podstoupilo tři nebo více cyklů a 34 % podstoupilo pět nebo více cyklů. U dvanácti (12) pacientů byla transplantace kmenových buněk provedena ihned po léčbě přípravkem Zynlonta.

Medián věku 145 zařazených pacientů byl 66 let (rozpětí 23 až 94); 14 % bylo ve věku 75 let nebo starších, 59 % bylo mužského pohlaví a 94 % mělo stav ECOG (dle Eastern Cooperative Oncology Group) 0 až 1. Rasa byla hlášena u 97 % pacientů, z nichž 90 % bylo bělochů, 3 % černochů a 2 % Asijců. Diagnózou byl nespecifikovaný DLBCL u 88 % (včetně 20 % s DLBCL vzniklým z lymfomu s nízkým stupněm malignity) a B-buněčný lymfom s vysokým stupněm malignity u 7 %. Medián počtu předchozích terapií byl 3 (rozpětí 2 až 7). Celkem 43 % pacientů podstoupilo 2 předchozí terapie, 24 % podstoupilo 3 předchozí terapie a 32 % podstoupilo více než 3 předchozí terapie. Celkem 63 % pacientů mělo refrakterní onemocnění, 17 % s předchozí transplantací kmenových buněk a 9 % s předchozí léčbou pomocí T-lymfocytů s chimérickými antigenními receptory.

Účinnost byla vyhodnocena na základě celkové odpovědi (overall response rate, ORR) vyhodnocené nezávislou hodnotící komisí (Independent Review Committee, IRC) za použití kritérií Lugano 2014 (tabulka 3). Medián doby následného sledování byl 7,8 měsíců (rozpětí 0,3 až 31).

Tabulka 3: Výsledky účinnosti u pacientů s relabovaným nebo refrakterním DLBCL

Parametr účinnosti	Zynlonta n = 145
Celková odpověď podle IRC^a, (95 % CI)	48,3 % (39,9; 56,7)
Kompletní odpověď (95 % CI)	24,8 % (18,0; 32,7)
Medián času do odpovědi (rozpětí), měsíce	1,3 (1,1; 8,1)
Trvání celkové odezvy	n = 70
Medián (95 % CI), měsíce	13,4 (6,9; NE)
CI = interval spolehlivosti, NE = nelze odhadnout ^a IRC = nezávislá hodnotící komise podle kritérií Lugano 2014	

Imunogenita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů existuje i u pacientů léčených lonkastuximabem tesirinem potenciál imunitní reakce. Ve studii ADCT-402-201 (LOTIS-2) byly po léčbě zjištěny protilátky proti lonkastuximabu tesirinu u 0 ze 134 pacientů.

Starší pacienti

Celkem 55 % ze 145 pacientů s velkobuněčným B-lymfomem, kterým byl podáván přípravek Zynlonta ve studii ADCT-402-201 (LOTIS-2), bylo ve věku 65 let nebo starších. Mezi těmito a mladšími pacienty nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti ani účinnosti.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zynlonta u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě B-buněčného non Hodgkinského lymfomu (B-NHL) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozice lonkastuximabu tesirinu při schváleném dávkování ve 2. cyklu a v rovnovážném stavu vykazuje tabulka 4. C_{max} lonkastuximabu tesirinu při rovnovážném stavu byl o 39,0 % nižší než C_{max} po druhé dávce. Čas do dosažení rovnovážného stavu byl přibližně 15 týdnů.

Tabulka 4: Parametry expozice lonkastuximabu tesirinu

Čas	C _{max} (ng/ml)	AUC _{tau} (ng • den/ml)
2. cyklus	2 795 (36,4 %)	22 082 (46,0 %)
Rovnovážený stav	1 705 (31,6 %)	16 265 (34,9 %)

C_{max} = maximální predikovaná sérová koncentrace; AUC_{tau} = plocha pod křivkou během dávkovacího intervalu.

Data prezentována jako geometrický průměr a variační koeficient (%CV)

Absorpce

Přípravek Zynlonta se podává jako intravenózní infuze. Nebyly provedeny žádné studie s jinými cestami podání.

Distribuce

Geometrický průměr (CV %) distribučního objemu lonkastuximabu tesirinu byl 7,14 (22,9 %) l.

Studie in vitro

SG3199 je substrátem P-glykoproteinu (P-gp), nikoli však substrátem proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), transportního polypeptidu pro organické anionty (OATP)1B1, OATP1B3 ani transportéru organických kationtů (OCT)1.

SG3199 v klinicky relevantních koncentracích nekonjugovaného SG3199 neinhibuje P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, transportér organických aniontů (OAT)1, OAT3, OCT2, OCT1, multiantimikrobiální extruzní protein (MATE)1, MATE2-K ani exportní pumpu pro žlučové kyseliny (BSEP).

Metabolismus/biotransformace

Předpokládá se, že složka monoklonální protilátky lonkastuximabu tesirinu bude katabolickými dráhami metabolizována na malé peptidy. Malomolekulární cytotoxin, SG3199, je *in vitro* metabolizován CYP3A4/5.

Studie in vitro

Enzymy cytochromu P450 (CYP): SG3199 při klinicky relevantních koncentracích nekonjugovaného SG3199 neinhibuje CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A4/5.

Eliminace

Geometrický průměr (CV %) clearance lonkastuximabu tesirinu v průběhu času klesal z 0,34 l/den (53,2 %) po jedné dávce na 0,26 l/den (37,2 %) při rovnovážném stavu. Průměrný poločas (směrodatná odchylka) lonkastuximabu tesirinu byl 15,8 (6,26) dní v 1. cyklu a 20,5 (5,72) dní v rovnovážném stavu.

Vylučování

Hlavní cesty vylučování SG3199 nebyly u člověka studovány. Údaje shromážděné na zvířecím modelu (potkan) vykazují minimální vylučování ledvinami. Nejsou dostupné žádné klinické údaje.

Zvláštní populace

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice lonkastuximabu tesirinu na základě věku (20–94 let), pohlaví, rasy (bělošské vs. černošské), tělesné hmotnosti (42,1–160,5 kg), stavu dle ECOG (0–2) nebo lehké až středně těžké poruchy funkce ledvin (Cl_{cr} 30 až < 90 ml/min podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Clearance lonkastuximabu tesirinu u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{cr} 30 až < 90 ml/min podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice) nebyla významně rozdílná od pacientů s normální funkcí ledvin.

U SG3199 vykazují údaje shromážděné na zvířecím modelu (potkan) minimální vylučování ledvinami. Nejsou dostupné žádné klinické údaje.

Pacienti s poruchou funkce jater

Lehká porucha funkce jater (celkový bilirubin \leq ULN a AST $>$ ULN nebo celkový bilirubin >1 až $1,5 \times$ ULN a libovolná hodnota AST) může zvýšit expozici nekonjugovaného SG3199, neprojevil se však žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku lonkastuximabu tesirinu.

Nebyly provedeny studie přípravku Zynlonta u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5 \times$ ULN a libovolná hodnota AST).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

S lonkastuximabem tesirinem ani s SG3199 nebyly provedeny studie kancerogenity.

Genotoxicita

SG3199 byl genotoxický v *in vitro* zkoušce mikrojadra a zkoušce na chromozomové aberace s využitím lidských lymfocytů a klastogenního mechanismu. Tyto výsledky odpovídají farmakologickému účinku SG3199 jakožto látky vytvářející kovalentní křížové vazby DNA. Výsledky zkoušky reverzních mutací na bakteriích (Amesův test) byly vzhledem k cytotoxicitě neprůkazné.

Reprodukční toxicita

S lonkastuximabem tesirinem nebyly provedeny žádné samostatné studie reprodukční toxicity na zvířatech.

Cytotoxická složka přípravku Zynlonta, SG3199, však vytváří křížové vazby DNA, je genotoxická a je toxická pro rychle se dělící buňky, což naznačuje, že má potenciál způsobovat embryonální/fetální toxicitu.

Fertilita

S lonkastuximabem tesirinem nebyly provedeny studie fertility.

Výsledky studií toxicity po opakovaných dávkách s intravenózním podáváním lonkastuximabu tesirinu u makaka jávského naznačují potenciál narušení samčí reprodukční funkce a fertility. Podávání lonkastuximabu tesirinu makaku jávskému každé 3 týdny v dávce 0,6 mg/kg a celkovém počtu 2 dávek nebo každé 3 týdny v dávce 0,3 mg/kg po dobu 13 týdnů a při celkovém počtu 5 dávek vedlo k nepříznivým nálezům včetně zmenšené hmotnosti a/nebo velikosti varlat a nadvarlat, atrofie semenotvorných kanálků, degradace zárodečných buněk a/nebo redukce obsahu spermatu v nadvarlatech. Dávka 0,3 mg/kg u zvířat má za následek expozici (AUC), která je přibližně $3 \times$ větší než expozice při maximální doporučené dávce pro člověka (maximum recommended human dose, MRHD), která je 0,15 mg/kg. Nálezy nebyly reverzibilní na konci 12týdenního období rekonvalescence následujícího po 4 nebo 13 týdnech podávání přípravku.

Toxicity

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách u makaka jávského bylo intravenózní podávání lonkastuximabu tesirinu spojováno s renální toxicitou včetně zvýšené hmotnosti ledvin a nefropatie s variabilními reverzibilními záněty a fibrózou.

U makaka jávského byly pozorovány černé skvrny na kůži potenciálně související s fototoxicitou, které přetrvávaly i po 12týdenním období bez léčby.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Histidin-hydrochlorid
Polysorbát 20
Sacharosa

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen ani podáván jako infuze s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky

Rekonstituovaný roztok

Z mikrobiologického hlediska se má rekonstituovaný roztok použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 4 hodiny při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C) nebo 4 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C), pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku byla prokázána na 4 hodiny při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C) nebo 4 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

Náředěný roztok

Z mikrobiologického hlediska se má připravený infuzní roztok použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C) nebo 8 hodin při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C), pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Chemická a fyzikální stabilita připraveného infuzního roztoku byla prokázána na 24 hodin při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

Pokud podmínky uchovávání překračují tyto limity, léčivý přípravek nepoužívejte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička (čiré sklo třídy I) uzavřená zátkou (pryž potažená teflonem) s hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím víčkem obsahující 10 mg lonkastuximabu tesirinu. Velikost balení: jedna injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná opatření

Přípravek Zynlonta obsahuje cytotoxickou složku a smí se podávat pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi s používáním cytotoxických látek. Musí se používat postupy týkající se řádného zacházení s cytostatickými a cytotoxickými léčivými přípravky a jejich likvidace.

Během zacházení s tímto léčivým přípravkem je třeba dodržovat řádné aseptické techniky.

Rekonstituovaný přípravek neobsahuje žádné konzervační látky a je určen pouze k jednorázové dávce.

Přípravek Zynlonta musí být před podáním rekonstituován sterilní vodou pro injekci a naředěn do vaku pro intravenózní infuzi obsahující 5% glukózu.

Jak rekonstituovaný roztok, tak naředěný infuzní roztok se musí chránit před mrazem a přímým slunečním světlem.

Výpočet dávky

Celkovou potřebnou dávkou (mg) vypočítejte podle tělesné hmotnosti pacienta a předepsaného dávkování (viz bod 4.2).

- K dosažení vypočítané dávky může být potřeba použít více než jednu injekční lahvičku.

Rekonstituce prášku pro koncentrát

- K rekonstituci každé injekční lahvičky prášku pro koncentrát použijte 2,2 ml sterilní vody pro injekci (její tok směrujte na vnitřní stěnu injekční lahvičky); získá se tím konečná koncentrace 5 mg/ml.
- Jemně injekční lahvičkou kružte, dokud se prášek zcela nerozpustí. Netřepejte jí.
- Rekonstituovaný roztok zkontrolujte, zda neobsahuje částice nebo nezměnil zbarvení. Roztok má být čirý až mírně opalizující, bezbarvý až lehce nažloutlý. Nepoužívejte, pokud rekonstituovaný roztok změnil barvu, je zakalený nebo obsahuje viditelné částice.
- Pokud dojde k překročení doporučené doby uchovávání, nepoužitou injekční lahvičku po rekonstituci zlikvidujte.

Naředění ve vaku pro intravenózní infuzi

- Sterilní stříkačkou odeberte z injekční lahvičky požadovaný objem rekonstituovaného roztoku. Nepoužitý zbytek roztoku v injekční lahvičce zlikvidujte.
- Vypočítaný objem dávky rekonstituovaného roztoku přípravku Zynlonta přidejte do 50ml vaku pro intravenózní infuzi s **5% glukózou**.
- Pomalým překlápěním šetrně promíchejte obsah vaku pro intravenózní infuzi. Netřepejte jím.
- Nebyla zjištěna žádná inkompatibilita mezi přípravkem Zynlonta a vaky pro intravenózní infuzi, v nichž je přípravek v kontaktu s polyvinylchloridem (PVC), polyolefinem (PO) a PAB (kopolymer ethylenu a propylenu).

- Přípravek Zynlonta musí být podáván pomocí vyhrazené infuzní kanyly opatřené sterilním, apyrogenním, in-line nebo přídatným filtrem s nízkou vazností proteinů (velikost pórů 0,2 nebo 0,22 µm) a katétru.

Likvidace

Přípravek Zynlonta je pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1695/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. prosince 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČENOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku Zynlonta na trh v jednotlivých členských státech musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) mít souhlas příslušného národního orgánu týkající se obsahu a formátu materiálu o minimalizaci rizik fototoxicity včetně komunikačních médií, způsobů šíření a všech ostatních aspektů programu.

Materiál k minimalizaci rizik je určen k omezení rizika fotosenzitivních reakcí.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státu, v němž je přípravek Zynlonta na trhu, byl všem zdravotnickým pracovníkům, kteří mohou přípravek Zynlonta předepisovat, a všem pacientům, kteří mohou přípravek Zynlonta používat, byl k dispozici tento materiál k minimalizaci rizik:

- Karta pacienta
 - Karty pacienta se dodávají lékařům předepisujícím přípravek Zynlonta, kteří je poskytnou pacientům, kterým je přípravek Zynlonta (lonkastuximab tesirin) podán kvůli relabovanému nebo refrakternímu difuznímu velkobuněčnému B-lymfomu (DLBCL) nebo B-buněčnému lymfomu s vysokým stupněm malignity (HGBL).
 - Pacienti mají tuto kartu nosit stále u sebe; jsou na ní uvedeny následující zásadní důležité bezpečnostní informace pro pacienta:
 - Léčba přípravkem Zynlonta může u pacientů zvýšit riziko fotosenzitivních reakcí
 - Znamky a příznaky fotosenzitivních reakcí
 - Pokyn vyhýbat se přímému i nepřímému slunečnímu světlu a v případě kožního výsevu se obrátit se na zdravotnického pracovníka
 - Varování pro zdravotnické pracovníky ošetřující pacienta, včetně naléhavých situací, že pacient používá přípravek Zynlonta

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Aby byla potvrzena účinnost a bezpečnost lonkastuximabu tesirinu při léčbě dospělých pacientů s relabovaným nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a B-buněčným lymfomem s vysokým stupněm malignity (HGBL) po dvou nebo více systémových terapiích, držitel rozhodnutí o registraci poskytne konečné výsledky studie ADCT-402-311 (LOTIS-5), studie fáze 3 porovnávající lonkastuximab tesirin v kombinaci s rituximabem (Lonca R) s imunochemoterapií u pacientů s relabovaným nebo refrakterním DLBCL.	4Q/2025
Aby byla potvrzena bezpečnost lonkastuximabu tesirinu při léčbě dospělých pacientů s relabovaným nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a B-buněčným lymfomem s vysokým stupněm malignity (HGBL) po dvou nebo více systémových terapiích, držitel rozhodnutí o registraci poskytne konečné výsledky ze studie ADCT-402-201, jednoramenné studie fáze 2 hodnotící bezpečnost a účinnost lonkastuximabu tesirinu u pacientů s relabovaným nebo refrakterním DLBCL.	4Q/2023

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zynlonta 10 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
lonkastuximab tesirin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 10 mg lonkastuximabu tesirinu.
Po rekonstrukci obsahuje jeden ml 5 mg lonkastuximabu tesirinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, histidin-hydrochlorid, polysorbát 20, sacharosa

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravek je cytotoxický.
Netřepejte jím.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1695/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
INJEKČNÍ LAHVIČKA**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Zynlonta 10 mg prášek pro koncentrát
lonkastuximab tesirin
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

I.v. po rekonstituci a naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 mg

6. JINÉ

Přípravek je cytotoxický.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Zynlonta 10 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok lonkastuximab tesirin

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zynlonta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zynlonta dostávat
3. Jak se přípravek Zynlonta podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zynlonta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Zynlonta a k čemu se používá

Zynlonta je přípravek k léčbě nádorového onemocnění, který obsahuje léčivou látku lonkastuximab tesirin.

Přípravek Zynlonta se používá k léčbě dospělých s určitým druhem rakoviny zvaným **difuzní velkobuněčný B-lymfom** (anglická zkratka je DLBCL), který:

- se vrátil po dvou nebo více léčbách (relaboval) nebo
- nereagoval na předchozí léčby (je refrakterní).

Difuzní velkobuněčný B-lymfom je nádorové onemocnění, která má původ v určitém druhu bílých krvinek, lymfocytech typu B, zvaných také B-lymfocyty.

Máte-li jakékoli otázky, jak přípravek Zynlonta účinkuje nebo proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

Jak přípravek Zynlonta účinkuje?

Lonkastuximab tesirin se skládá ze 2 složek: protilátky (typ bílkoviny určené k rozpoznání specifických cílů a navázání se na ně) a cytotoxické látky (léčivý přípravek, který je schopen zabít buňky, včetně nádorových). Protilátka v tomto léčivém přípravku se má navázat na CD19, což je protein (bílkovina), který se nachází na povrchu B-lymfocytů. Když se protilátka na tyto buňky, včetně nádorových, naváže, léčivý přípravek pronikne dovnitř buněk a zničí je.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zynlonta dostávat

Přípravek Zynlonta nesmíte dostat, jestliže jste **alergický(á)** na lonkastuximab tesirin nebo na kteroukoli další **složku** tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před tím, než Vám bude podán přípravek Zynlonta, se porad'te se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- máte **aktivní infekci** nebo jste ji měl(a) v nedávné době
- máte **problémy s játry** s příznaky, které mohou zahrnovat žlutavé zbarvení kůže a očí (žloutenka). Lékař bude v průběhu léčby sledovat výskyt nežádoucích účinků.
- jste **těhotná nebo plánujete otěhotnět**. Přípravek Zynlonta může poškodit Vaše nenarozené dítě (další informace viz bod „Těhotenství, kojení a plodnost“).

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z níže uvedených závažných nežádoucích účinků, **sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře**.

Infekce

U pacientů léčených přípravkem Zynlonta se vyskytly závažné infekce, včetně infekcí, které mohou způsobit úmrtí. Pokud se u Vás vyskytnou nové nebo zhoršující se známky nebo příznaky infekce uvedené v bodě 4 po záhlavím „Závažné nežádoucí účinky“, **sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře**.

Zadržování tekutin

Vaše tělo může během léčby přípravkem Zynlonta zadržovat příliš velké množství tekutin. Tento stav může být závažný. Pokud se u Vás vyskytnou jakékoli známky nebo příznaky zadržování tekutin uvedené v bodě 4 po záhlavím „Závažné nežádoucí účinky“, **sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře**. Lékař nasadí vhodnou léčbu zadržování tekutin. Pokud se u Vás vyskytnou závažné otoky, lékař může léčbu přerušit, dokud otoky nevyjmizí.

Nízké počty krvinek (destiček, červených krvinek a bílých krvinek)

Nízké počty určitých krvinek mohou být závažné nebo těžké. Lékař nebo zdravotní sestra budou u Vás během léčby přípravkem Zynlonta počty krvinek sledovat. Pokud se u Vás vyskytnou jakékoli známky nebo příznaky infekce uvedené v bodě 4 po záhlavím „Závažné nežádoucí účinky“, **sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře**. Za infekci mohou být zodpovědné nízké počty krvinek.

Kožní reakce

U pacientů léčených přípravkem Zynlonta se vyskytly závažné kožní reakce. Vystavení slunečnímu světlu (i přes okenní tabulky či okna aut) může způsobit těžkou spáleninu od slunce. Pro prevenci spálenin je důležité používat prostředky na ochranu proti slunečnímu záření a vhodné oblečení. Pokud se u Vás vyskytnou nové nebo zhoršující se těžké kožní reakce, **sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře**. Známky a příznaky jsou uvedeny v bodu 4 pod záhlavím „Možné nežádoucí účinky“.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nesmí podávat dětem ani dospívajícím do 18 let. Důvod je ten, že chybí informace o jeho používání v této věkové skupině.

Další léčivé přípravky a přípravek Zynlonta

Informujte svého lékaře o **všech lécích**, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Antikoncepce (muži a ženy)

Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, **musí používat účinnou antikoncepci** během léčby přípravkem Zynlonta a ještě 10 měsíců po jeho poslední dávce.

Muži s partnerkami ve věku, kdy mohou otěhotnět, **musí používat účinnou antikoncepci** během léčby přípravkem Zynlonta a ještě 7 měsíců po jeho poslední dávce.

O účinné antikoncepci se porad'te se svým lékařem.

Těhotenství

Jestliže užíváte tento přípravek, **je třeba zabránit otěhotnění. Okamžitě informujte svého lékaře**, pokud během léčby přípravkem Zynlonta otěhotníte nebo se domníváte, že jste těhotná. Před zahájením léčby přípravkem Zynlonta může lékař provést těhotenský test.

Kojení

Během léčby a nejméně ještě 3 měsíce po poslední dávce **nekojte**. Není známo, zda přípravek Zynlonta přechází do mateřského mléka.

Plodnost

Přípravek Zynlonta **může způsobit problémy s plodností u mužů**, což může ovlivnit jejich schopnost počít dítě. Před zahájením léčby se můžete poradit o možnostech uchování spermatu. O další informace požádejte svého lékaře.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Zynlonta nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se u Vás projeví reakce související s infuzí nebo se budete cítit unaven(a), slabý (slabá) nebo budete mít závratě (viz bod 4), neřiďte, nejezděte na kole a nepoužívejte nástroje ani stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Další informace o nežádoucích účincích naleznete v bodu 4.

3. Jak se přípravek Zynlonta podává

Přípravek Zynlonta se podává pod dohledem lékaře se zkušenostmi s podáváním tohoto druhu léčby. Podává se **do žíly** kapačkou (infuze) **po dobu 30 minut**.

Dávka tohoto přípravku závisí na Vaší tělesné hmotnosti. Obvyklou počáteční dávkou je 0,15 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti.

V následující tabulce je uvedeno doporučené dávkování pro jednotlivé cykly léčby.

Doporučená dávka	Cyklus
0,15 mg/kg každých 21 dní	1. cyklus
0,15 mg/kg každých 21 dní	2. cyklus
0,075 mg/kg každých 21 dní	3. cyklus a následující

Lékař může Vaši dávku snížit, pokud se u Vás vyskytnou závažné nežádoucí účinky.

Užívání dexamethasonu spolu s přípravkem Zynlonta

Během léčby přípravkem Zynlonta budete dostávat také další přípravek, dexamethason, který pomáhá omezit nežádoucí účinky léčby.

Počínaje dnem před zahájením léčby přípravkem Zynlonta budete užívat 4 mg dexamethasonu ústy nebo nitrožilně dvakrát denně po dobu tří dnů.

Pokud dexamethason nedostanete den před léčbou, musí být podán nejméně 2 hodiny před tím, než Vám bude podán přípravek Zynlonta.

Jak často budete přípravek Zynlonta dostávat

Přípravek Zynlonta se obvykle podává každé 3 týdny (1. dne 21denního cyklu).

- Lékař Vám před každou infuzí podá léky ke snížení pravděpodobnosti nežádoucích účinků.
- Pokud se u Vás projeví těžké nežádoucí účinky, lékař může léčbu ukončit, odložit nebo změnit dávkování přípravku Zynlonta (možné nežádoucí účinky viz bod 4).
- Lékař bude ke kontrole nežádoucích účinků přípravku Zynlonta provádět pravidelné krevní testy.
- Rozhodnutí o tom, kolik cyklů léčby budete potřebovat, je na Vašem lékaři.

Jestliže jste dostal(a) více přípravku Zynlonta, než jste měl(a)

Protože Vám infuzi podává lékař nebo jiný vhodně vyškolený zdravotnický pracovník, předávkování je nepravděpodobné. Pokud ale nechtěně dostanete příliš mnoho přípravku, lékař Vás bude sledovat a podle potřeby Vám poskytne další léčbu.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Zynlonta

Pokud vynecháte dávku přípravku Zynlonta, je třeba ji podat co nejdříve. Může být potřeba další dávku přeplánovat tak, aby byla podána 21 dní po podání vynechané dávky. Je třeba zachovat rozestup 21 dní mezi dávkami.

Jestliže jste přestal(a) dostávat přípravek Zynlonta

Léčbu nepřerušujte předčasně, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem.

Léčba lymfomu přípravkem Zynlonta obvykle vyžaduje více infuzí. Počet infuzí, které Vám budou podány, bude záviset na Vaší odpovědi na léčbu. Proto i pokud pozorujete zlepšení svých příznaků, přípravek Zynlonta byste měl(a) používat do doby, kdy lékař rozhodne o ukončení léčby. Pokud je léčba ukončena příliš brzy, příznaky se mohou vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto přípravku byly hlášeny tyto nežádoucí účinky:

Závažné nežádoucí účinky

Infekce

U pacientů léčených přípravkem Zynlonta se vyskytly závažné infekce, včetně infekcí, které mohou vést k úmrtí. Pokud se u Vás vyskytnou kterékoli z níže uvedených známek nebo příznaků, **sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře:**

- horečka
- zimnice
- příznaky podobné chřipce (kašel, únava nebo slabost a bolest těla)
- těžká bolest hlavy
- řezné rány nebo škrábance, které jsou červené, teplé, oteklé nebo bolestivé

Zadržování tekutin

Vaše tělo může během léčby přípravkem Zynlonta zadržovat příliš velké množství tekutin. Tento stav může být závažný. Můžete mít otoky různých částí těla včetně rukou, chodidel (velmi časté) a břicha (časté) nebo v okolí vnitřních orgánů, např. srdce (časté) a plic (velmi časté).

Pokud se u Vás vyskytnou kterékoli z níže uvedených známek nebo příznaků, **sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře:**

- bolest na hrudi (časté)
- ztížené dýchání (velmi časté)
- otok kterékoli části těla (velmi časté)

Nízké počty krvinek

Nízké počty krvinek (velmi časté) mohou být závažné nebo těžké. Lékař nebo zdravotní sestra u Vás budou během léčby přípravkem Zynlonta počty krvinek sledovat. Pokud se Vám tvoří podlitiny nebo se objevilo krvácení či cokoli z výše uvedených známek a příznaků infekcí, **sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře.**

Kožní reakce

U pacientů léčených přípravkem Zynlonta se vyskytly kožní reakce (časté). Některé z nich mohou být závažné. **Sdělte okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře**, pokud se u Vás vyskytnou nové nebo zhoršující se těžké kožní reakce, k nimž patří:

- citlivost na světlo včetně reakcí podobných spáleninám od slunce, např. olupování kůže a podráždění po vystavení světlu
- svědivá vyrážka
- tvorba puchýřů na kůži
- tmavší skvrny na kůži
- podráždění, otok, bolest a/nebo poškození kůže v místě vpichu

Další nežádoucí účinky

Sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto nežádoucích účinků:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- únava a bledá kůže
- abnormální výsledky krevních testů, které vykazují:
 - o nízkou hladinu neutrofilů, druhu bílých krvinek bojujících proti infekci, někdy spolu s horečkou
 - o nízký počet krevních destiček, což může vést ke krvácení a tvorbě podlitin
 - o problémy s játry
- ztráta chuti k jídlu
- pocit na zvracení nebo zvracení
- průjem
- bolest břicha
- zácpa
- zrudnutí kůže
- vyrážka
- svědění

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- plicní infekce včetně zánětu průdušek a zápalu plic
- nosní a krční infekce
- vyrážka vyznačující se plochou, zarudlou oblastí na kůži pokrytou malými vystouplými hrbolky
- bolest svalů
- bolest kloubů
- bolest zad a krku
- bolest končetin
- nedostatek energie

Méně časté: mohou postihnout méně než 1 z 10 osob

- vystouplé hrbolky na kůži vyplněné hnisem
- nepříjemné pocity v končetinách
- nepříjemné pocity ve svalech a kostech
- zánět obalu obklopujícího srdce

Není známo: četnost z dostupných údajů nelze určit

- metličky (popraskané krevní cévy blízko povrchu kůže)
- puchýře
- vyrážka sestávající z drobných až malých puchýřů vyplněných tekutinou

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení**

nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zynlonta uchovávat

Uchování přípravku Zynlonta zajistí lékař nebo lékárník ve zdravotnickém zařízení, kde probíhá Vaše léčba.

Lékař, lékárník nebo zdravotní sestra zodpovídají za řádné uchovávání a likvidaci případně nepoužité části tohoto léčivého přípravku. Následující informace jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jak rekonstituovaný roztok, tak naředěný infuzní roztok se musí chránit před mrazem a přímým slunečním světlem.

Zynlonta je cytotoxický léčivý přípravek. Musí se dodržovat příslušné zvláštní postupy pro zacházení a likvidaci.

Za řádnou likvidaci nepoužitého přípravku Zynlonta zodpovídá lékař nebo lékárník. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zynlonta obsahuje

- **Léčivou látkou** je lonkastuximab tesirin. Jedna injekční lahvička obsahuje 10 mg lonkastuximabu tesirinu. Po rekonstrukci obsahuje jeden ml 5 mg lonkastuximabu tesirinu.
- **Dalšími složkami** jsou: histidin, histidin-hydrochlorid, polysorbát 20, sacharosa.

Jak přípravek Zynlonta vypadá a co obsahuje toto balení

Tento léčivý přípravek je bílý až téměř bílý, který vypadá podobně jako koláč. Dodává se ve skleněné injekční lahvičce a je pouze k jednorázovému použití. Prášek je nutné před infuzí rekonstituovat a naředit.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Musí se zohlednit postupy týkající se řádného zacházení s protinádorovými léčivými přípravky a jejich likvidace.

Rekonstituce prášku pro koncentrát

- K rekonstituci každé injekční lahvičky prášku pro koncentrát použijte 2,2 ml sterilní vody pro injekci (její tok směrujte na vnitřní stěnu injekční lahvičky); získá se tím konečná koncentrace 5 mg/ml.
- Jemně injekční lahvičkou kružíte, dokud se prášek zcela nerozpustí. Netřepujte jí.
- Rekonstituovaný roztok zkontrolujte, zda neobsahuje částice nebo nezměnil zbarvení. Roztok má být čirý až mírně opalizující, bezbarvý až lehce nažloutlý. Nepoužívejte, pokud je rekonstituovaný roztok změnil barvu, je zakalený nebo obsahuje viditelné částice.
- Pokud dojde k překročení doporučené doby uchovávání, nepoužitou injekční lahvičku po rekonstituci zlikvidujte.

Nařazení ve vaku pro intravenózní infuzi

- Sterilní stříkačkou odeberte z injekční lahvičky požadovaný objem rekonstituovaného roztoku. Nepoužitý zbytek roztoku v injekční lahvičce zlikvidujte.
- Vypočítaný objem dávky rekonstituovaného roztoku přípravku Zynlonta přidejte do 50ml vaku pro intravenózní infuzi s **5 % glukózou**.
- Pomalým překlápěním šetrně promíchejte obsah vaku pro intravenózní infuzi. Netřepujte jím.
- Nebyla zjištěna žádná inkompatibilita mezi přípravkem Zynlonta a vaky pro intravenózní infuzi, v nichž je přípravek v kontaktu s polyvinylchloridem (PVC), polyolefinem (PO) a PAB (kopolymer ethylenu a propylenu).
- Přípravek Zynlonta musí být podáván pomocí vyhrazené infuzní kanyly opatřené sterilním, apyrogenním, in-line nebo přídatným filtrem s nízkou vazností proteinů (velikost pórů 0,2 nebo 0,22 µm) a katétru.

Rekonstituovaný roztok

Z mikrobiologického hlediska se má rekonstituovaný roztok použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 4 hodiny při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C) nebo 4 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C), pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku byla prokázána na 4 hodiny při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C) nebo 4 hodin při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

Naředěný roztok

Z mikrobiologického hlediska se má připravený infuzní roztok použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C) nebo 8 hodin při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C), pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Chemická a fyzikální stabilita připraveného infuzního roztoku byla prokázána na 24 hodin při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).