

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zynlonta 10 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține loncastuximab tesirină 10 mg.

După reconstituire, fiecare ml conține loncastuximab tesirină 5 mg.

Loncastuximab tesirină este un conjugat de anticorp care țintește CD19 și agent alchilant, alcătuit dintr-un anticorp monoclonal umanizat de tip IgG1/k, produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc și conjugat cu SG3199, un agent alchilant citotoxic dimer pirolbenzodiazepinic (PBD), printr-un element de legătură pe bază de valină-alanină clivabil cu protează. SG3199 atașat la elementul de legătură este desemnat ca SG3249, cunoscut și sub denumirea de tesirină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă, cu aspect compact.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zynlonta în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) și limfom cu celule B de grad înalt (high-grade B-cell lymphoma, HGBL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Zynlonta trebuie administrat numai sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticarea și tratarea pacienților oncologici.

Doze

Doza recomandată de Zynlonta este de 0,15 mg/kg la interval de 21 de zile, pentru 2 cicluri, urmată de administrarea dozei de 0,075 mg/kg la interval de 21 de zile pentru ciclurile ulterioare, până la progresia bolii sau la atingerea unei toxicități inacceptabile.

Premedicație cu dexametazonă

Dacă nu există contraindicații, se va administra dexametazonă 4 mg, pe cale orală sau intravenos, de două ori pe zi, timp de 3 zile, începând cu ziua dinaintea administrării Zynlonta, pentru a atenua toxicitatea legată de pirollobenzodiazepină (PBD). Dacă tratamentul cu dexametazonă nu începe în ziua dinaintea inițierii tratamentului cu Zynlonta, administrarea de dexametazonă intravenos sau pe cale orală trebuie inițiată cel puțin cu 2 ore înainte de administrarea Zynlonta.

Doze întârziate sau omise

Dacă o doză planificată de Zynlonta este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie ajustată pentru a se menține intervalul de 21 de zile dintre doze.

Modificarea dozei

Pentru informații privind modificarea dozei din motive legate de reacțiile adverse hematologice și non-hematologice (vezi pct. 4.8), se va consulta Tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1: Modificarea dozei de Zynlonta din cauza reacțiilor adverse hematologice și non-hematologice

Reacții adverse	Severitate	Modificarea dozei
Reacții adverse hematologice		
Neutropenie (vezi pct. 4.8)	Număr absolut de neutrofile mai mic de $1 \times 10^9/l$	Se întrerupe tratamentul cu Zynlonta până când numărul de neutrofile revine la $1 \times 10^9/l$ sau peste
Trombocitopenie (vezi pct. 4.8)	Număr de trombocite mai mic de $50\,000/\mu l$	Se întrerupe tratamentul cu Zynlonta până când numărul de trombocite revine la $50\,000/\mu l$ sau peste
Reacții adverse non-hematologice		
Edem sau efuziune (vezi pct. 4.8)	Gradul 2 sau mai mare	Se întrerupe tratamentul cu Zynlonta până când toxicitatea se remite la gradul 1 sau mai puțin
Alte reacții adverse (vezi pct. 4.8)	Gradul 3 sau mai mare	Se întrerupe tratamentul cu Zynlonta până când toxicitatea se remite la gradul 1 sau mai puțin

Dacă administrarea dozelor este amânată cu mai mult de 3 săptămâni din cauza toxicității asociate cu Zynlonta, dozele succesive trebuie scăzute cu 50%. Dacă este necesară o scădere a dozei din cauza toxicității după administrarea celei de-a doua doze de 0,15 mg/kg (ciclul 2), pacientului i se va administra doza de 0,075 mg/kg pentru ciclul 3.

Dacă în urma a două scăderi ale dozelor ca urmare a unei reacții adverse se manifestă din nou toxicitatea, trebuie avută în vedere oprirea definitivă a tratamentului.

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Zynlonta la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 5.1).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Zynlonta la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2).

Zynlonta nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (Clcr 15-29 ml/min). Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe și al bolii renale în stadiu terminal, cu sau fără hemodializă, asupra farmacocineticii loncastximab tesirinei. Poate fi necesară o monitorizare suplimentară a eventualelor reacții adverse la acești pacienți atunci când se administrează loncastximab tesirină.

Pentru SG3199, datele colectate de la un model animal (șobolan) indică excreție renală minimă. Nu sunt disponibile date clinice.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară [valoarea bilirubinei totale $\leq$ limita superioară a intervalului valorilor normale (LSVN) și valoarea aspartat aminotransferazei (AST) $>$ LSVN sau valoarea bilirubinei totale $> 1 - 1,5 \times$ LSVN și orice valoare AST].

Zynlonta nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (valoarea bilirubinei totale $> 1,5 \times$ LSVN și orice valoare AST).

La pacienții cu insuficiență hepatică se recomandă monitorizarea pentru depistarea eventualelor reacții adverse.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea loncastximab tesirinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Zynlonta este pentru administrare intravenoasă.

Perfuzia se administrează printr-o linie intravenoasă, timp de 30 minute.

Extravazarea Zynlonta a fost asociată cu iritație, inflamație, durere și/sau leziuni tisulare, care pot fi severe (vezi pct. 4.8). Locul administrării perfuziei trebuie monitorizat pentru a se depista eventuale infiltrări subcutanate în timpul administrării medicamentului.

Zynlonta trebuie reconstituit și diluat folosind o tehnică aseptică, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Trebuie administrat printr-o linie de perfuzie dedicată, prevăzută cu un filtru apirogen, steril, montat în linie sau încorporat (cu o dimensiune a porilor de 0,2 sau 0,22 micrometri), cu captare redusă de proteine, și cu un cateter.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține o componentă citotoxică, care este atașată covalent de anticorpus monoclonal (vezi „Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare” la pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Efuziune și edem

La pacienții tratați cu Zynlonta s-au raportat efuziune și edem grave (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru a identifica edeme sau efuziuni nou apărute sau agravate. În caz de edem sau efuziune de gradul 2 sau mai mare, tratamentul cu Zynlonta trebuie suspendat până la remiterea toxicității. La pacienții care dezvoltă simptome de efuziune pleurală sau pericardită lichidiană, cum sunt dispneea sau durerea toracică, nou apărute sau agravate, și/sau de ascită, cum sunt umflarea abdominală și balonarea, trebuie luată în considerare utilizarea imagisticii de diagnosticare. Trebuie instituită o schemă terapeutică corespunzătoare pentru edeme sau efuziuni (vezi pct. 4.2).

Mielosupresie

Tratamentul cu Zynlonta poate cauza mielosupresie gravă sau severă, inclusiv neutropenie, trombocitopenie și anemie (vezi pct. 4.8).

Înainte de administrarea fiecărei doze de Zynlonta trebuie monitorizată hemoleucograma completă. Este posibil ca în prezența citopeniilor să fie necesare o monitorizare mai frecventă a analizelor de laborator și/sau întreruperea administrării, reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu Zynlonta. Trebuie luată în considerare administrarea profilactică de factor de stimulare a coloniilor granulocitare, în funcție de caz (vezi pct. 4.2).

Infecții

La pacienții tratați cu Zynlonta s-au raportat infecții grave și infecții letale, inclusiv infecții oportuniste și sepsis (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru a depista eventuale semne sau simptome nou apărute sau agravate, care pot sugera o infecție. În cazul unor infecții de gradul 3 sau 4, tratamentul cu Zynlonta trebuie întrerupt până la remiterea infecției (vezi pct. 4.2).

Fotosensibilitate și reacții cutanate

La pacienții tratați cu Zynlonta au fost raportate reacții cutanate grave. În cadrul studiilor clinice cu Zynlonta, s-au utilizat corticosteroizi cu administrare orală sau topică și terapie anti-prurit pentru tratarea reacțiilor cutanate (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru a identifica eventuale reacții cutanate nou apărute sau care se agravează, inclusiv reacții de fotosensibilitate. În cazul unor reacții cutanate severe (gradul 3), tratamentul cu Zynlonta trebuie întrerupt până la remiterea acestora (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie sfătuiți să reducă la minimum sau să evite expunerea la lumina solară naturală sau artificială directă, inclusiv expunerea prin ferestre de sticlă. Pacienții trebuie instruiți să își protejeze pielea împotriva expunerii la radiația solară purtând îmbrăcăminte de protecție solară și/sau folosind produse de protecție solară. Dacă apare o reacție cutanată sau o erupție cutanată tranzitorie, trebuie avut în vedere consultul dermatologic (vezi pct. 5.3).

Toxicitate embrion-fetală

Când se administrează la femei gravide, Zynlonta poate dăuna embrionului sau fătului, deoarece conține un compus genotoxic (SG3199) care afectează celulele în faza de diviziune activă.

Femeile gravide trebuie avertizate cu privire la riscul potențial pentru făt. Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive eficace pe durata tratamentului cu Zynlonta și timp de 10 luni după ultima doză. Bărbații cu partenerere având potențial fertil trebuie sfătuiți să folosească metode contraceptive eficace pe durata tratamentului cu Zynlonta și timp de 7 luni după ultima doză (vezi pct. 4.6).

Fertilitatea

În studiile nonclinice, loncastuximab tesirina a fost asociată cu toxicitate testiculară, deci poate afecta funcția de reproducere și fertilitatea masculină (vezi pct. 5.3).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile la om cu loncastuximab tesirină, tesirină liberă, SG3199 și metabolizii acestora.

Nu se anticipează interacțiuni farmacocinetice cu importanță clinică (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepție la bărbați și femei

Femei

Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului cu loncastuximab tesirină și timp de cel puțin 10 luni după ultima doză.

Bărbați

Din cauza potențialului de genotoxicitate, bărbații cu partenere având potențial fertil trebuie sfătuiți să folosească metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului cu loncastuximab tesirină și timp de cel puțin 7 luni după ultima doză.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea loncastuximab tesirină la femeile gravide. Nu au fost efectuate studii asupra funcției de reproducere la animale cu loncastuximab tesirină. Când se administrează la femei gravide, Zynlonta poate cauza toxicitate embrio-fetală, deoarece conține un compus genotoxic (SG3199) care afectează celulele în faza de diviziune activă. Nu se recomandă utilizarea Zynlonta în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru femeie depășește riscul potențial pentru făt. Zynlonta nu este recomandat la femeile cu potențial fertil care nu utilizează măsuri contraceptive.

Înainte de inițierea tratamentului cu Zynlonta, se recomandă efectuarea unui test de sarcină.

Alăptarea

Nu există date privind prezența loncastuximab tesirinei sau a SG3199 în laptele uman, efectele asupra sugarului sau producerea de lapte. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu Zynlonta și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză.

Fertilitatea

Pe baza rezultatelor obținute din studiile la animale, este posibil ca loncastuximab tesirina să afecteze fertilitatea masculină (vezi pct. 5.3). Prin urmare, bărbații cărora li se administrează acest medicament trebuie sfătuiți să ia în considerare conservarea și păstrarea unor eșantioane de spermă înainte de inițierea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zynlonta nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, s-a raportat oboseală la pacienții cărora li se administrează loncastuximab tesirină și trebuie ținut cont de acest fapt atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în asociere cu loncastuximab tesirina au fost valorile crescute ale gama-glutamiltransferazei (35,8%), neutropenia (34,9%), oboseala (30,2%), anemia (28,8%), trombocitopenia (28,4%), greața (26,5%), edemul periferic (23,3%) și erupția cutanată tranzitorie (20,0%). Cele mai frecvente reacții adverse severe ($\geq$ gradul 3) au fost neutropenia (24,2%), valorile crescute ale gama-glutamiltransferazei (17,2%), trombocitopenia (15,8%), anemia (11,6%) și infecțiile (9,8%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost neutropenia febrilă (3,3%), durerea abdominală, dispneea și efuziunea pleurală (1,9% în cazul fiecăreia). Infecția pulmonară a fost identificată drept reacție adversă asociată cu consecințe letale (0,5%).

Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului au fost valorile crescute ale gama-glutamiltransferazei (8,8%), edemul periferic (2,8%), trombocitopenia (1,9%), efuziunea pleurală și cea pericardică (1,4% în cazul fiecăreia).

Incidența modificărilor de doză sau a întreruperilor tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 47,4%. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la reducerea dozei au fost valorile crescute ale gama-glutamiltransferazei (3,3%), iar cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întârzierea administrării dozei au fost valorile crescute ale gama-glutamiltransferazei (17,7%), neutropenia (11,2%) și trombocitopenia (7,9%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse s-au calculat la 215 pacienți cu DLBCL recidivat sau refractar, cărora li s-a administrat Zynlonta în monoterapie sub formă de perfuzie intravenoasă la doza inițială recomandată (0,15 mg/kg) în cadrul a două studii privind monoterapia; dintre aceștia, 145 pacienți au participat la studiul pivot de fază 2 ADCT-402-201 (LOTIS-2), iar 70 pacienți au participat la studiul de fază 1 (ADCT-402-101). Acești pacienți au fost expuși la Zynlonta pentru o durată mediană de 45 zile (un interval de 1-569 zile).

Cu excepția cazului când se precizează altfel, frecvențele reacțiilor adverse sunt calculate pe baza frecvențelor evenimentelor adverse de orice cauză din cadrul studiilor clinice, unde o parte a evenimentelor corelate cu o anumită reacție adversă pot avea cauze diferite de cea indusă de medicament, de exemplu boala, administrarea altor medicamente sau cauze fără nicio legătură.

Reacțiile adverse sunt prezentate în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și sunt clasificate în funcție de frecvență după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate asociate cu Zynlonta la pacienți adulți cu DLBCL recidivat sau refractar

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări		Pneumonie ^a (include infecție pulmonară) Infecții ale tractului respirator superior Sepsis Infecții ale tractului respirator inferior	
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie Neutropenie Trombocitopenie	Neutropenie febrilă	
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar	Retenție de lichide	Supraîncărcare lichidiană
Tulburări ale sistemului nervos		Letargie	
Tulburări cardiace		Pericardită lichidiană	Pericardită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Efuziune pleurală Dispnee ^b		
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală ^c Diaree Greață Vărsături Constipație	Ascită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii Prurit Eritem	Reacții de fotosensibilitate Erupție cutanată maculopapulară Hiperpigmentare cutanată Erupție cutanată pruriginoasă Tumefiere facială Dermatită buloasă	Erupție cutanată pustuloasă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Durere la nivelul cefei Durere la nivelul extremităților Durere de spate Dureri musculo-scheletice Mialgie Dureri musculo-scheletice toracice	Disconfort musculo-scheletic Disconfort la nivelul membrelor
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic Oboseală	Edem facial Astenie Tumefiere periferică Tumefiere Durere toracică de etiologie non-cardiacă	Edem generalizat Edem

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Valori crescute ale gama-glutamiltransferazei Valori crescute ale aspartat aminotransferazei Valori crescute ale alanin aminotransferazei Valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine		
a Reacții adverse asociate cu gradul 5 b Dispneea include dispnee și dispnee de efort c Durerea abdominală include durere abdominală, disconfort abdominal, durere abdominală inferioară și durere abdominală superioară			

Descrierea unor reacții adverse selectate

Efuziune și edem

Unii pacienți tratați cu Zynlonta au manifestat efuziune și edem grave. 5,6% din pacienți au manifestat edem și efuziune de grad ≥ 3 . 1,4% din pacienți au manifestat pericardită lichidiană de gradul 3 sau 4. 2,8% din pacienți au manifestat efuziune pleurală de gradul 3, 1,4% au manifestat edem periferic de gradul 3 și 1,4% ascită, iar 0,5% din pacienți au manifestat tumefiere periferică (vezi pct. 4.4). Efuziunea și edemul au determinat întreruperea tratamentului la 5,1% din pacienți. Nu s-au înregistrat evenimente letale de efuziune sau edem. Timpul median până la debutul efuziunii și edemului de grad ≥ 3 a fost de 115, respectiv 101 zile (vezi pct. 4.4).

Mielosupresie

Tratamentul cu Zynlonta poate cauza mielosupresie severă. 24,2% din pacienți au manifestat neutropenie de gradul 3 sau 4, 15,8% au manifestat trombocitopenie de gradul 3 sau 4, iar 11,6% din pacienți au manifestat anemie de gradul 3 sau 4. 3,3% din pacienți au manifestat neutropenie febrilă (vezi pct. 4.4). Trombocitopenia și neutropenia au determinat întreruperea tratamentului la 1,9% și, respectiv, 0,5% din pacienți. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza anemiei (vezi pct. 4.4). Timpul median până la debutul neutropeniei, trombocitopeniei și anemiei de gradul 3 sau 4 a fost de 36,0 zile, 28,5 zile și, respectiv, 22,0 zile (vezi pct. 4.4).

Infecții

Pacienții tratați cu Zynlonta au manifestat infecții grave și infecții letale, inclusiv infecții oportuniste și sepsis. 9,8% din pacienți au manifestat infecții de grad ≥ 3 , asociate cu o infecție letală la 0,5% din pacienți (vezi pct. 4.4). Infecțiile au determinat întreruperea tratamentului la 0,9% din pacienți.

Reacții cutanate

Unii pacienți tratați cu Zynlonta au manifestat reacții cutanate severe. 3,7% din pacienți au manifestat reacții cutanate de gradul 3, care au inclus reacție de fotosensibilitate (1,4%), erupție cutanată tranzitorie (0,9%), erupție cutanată pustuloasă (0,5%), erupție cutanată maculopapulară (0,5%) și eritem (0,5%) (vezi pct. 4.4). Nu s-au manifestat reacții cutanate de gradul 4 sau gradul 5. Trei (3) pacienți (1,4%) au întrerupt tratamentul cu Zynlonta din cauza reacțiilor cutanate de gradul 1-2; niciun pacient nu a întrerupt tratamentul cu Zynlonta din cauza unei reacții cutanate severe. Timpul median până la debutul reacțiilor de fotosensibilitate de gradul 3 a fost de 32,0 zile, iar până la debutul reacțiilor cutanate de gradul 3 diferite de fotosensibilitate a fost de 56,0 zile (vezi pct. 4.4).

La pacienții tratați cu Zynlonta au fost raportate reacții cutanate grave. În cadrul studiilor clinice cu Zynlonta, s-au utilizat corticosteroizi cu administrare orală sau topică și terapie anti-prurit pentru tratarea reacțiilor cutanate (vezi pct. 4.4).

Teste ale funcției hepatice

19,5% din pacienți au avut rezultate anormale la testele funcției hepatice cu severitate de grad ≥ 3 , iar 17,2% din pacienți au avut valori crescute ale gama-glutamyltransferazei (GGT) până la gradul 3 sau 4. Creșterea valorilor GGT a determinat întârzierea administrării dozelor, scăderea dozelor și retragerea tratamentului la 17,7%, 3,3% și, respectiv, 8,8% din pacienți. 2,8% din pacienți au avut valori crescute ale alanin aminotransferazei de gradul 3, 1,4% din pacienți au avut valori crescute ale fosfatazei alcaline sangvine, iar 0,9% au avut valori crescute ale aspartat aminotransferazei. La 2,8% din pacienți s-au observat valori crescute ale bilirubinei sangvine, care au atins gradul 3 la 1,4% din pacienți.

Experiența de după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse la medicament au fost identificate pe baza datelor colectate din rapoartele de după punerea pe piață privind Zynlonta. Întrucât aceste reacții sunt raportate spontan de o populație de mărime incertă, estimarea fiabilă a frecvenței acestora sau stabilirea unei relații de cauzalitate cu expunerea la medicament nu este întotdeauna posibilă.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: teleangiectazie, vezicule, erupție cutanată veziculară (cu frecvență necunoscută).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Trebuie administrat tratament simptomatic și instituite măsurile terapeutice de susținere standard pentru abordarea terapeutică a unei eventuale toxicități observate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice și imunomodulatoare, medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali și conjugate anticorp-medicament, alți anticorpi monoclonali și conjugate anticorp-medicament
Codul ATC: L01FX22

Mecanism de acțiune

Loncastximab tesirina este un conjugat anticorp-medicament (antibody-drug conjugate, ADC) care țintește CD19. Componenta anticorp monoclonal IgG1/k se leagă de CD19 uman, o proteină transmembranară exprimată pe suprafața celulelor de tip B. Componenta cu moleculă mică este SG3199, un dimer pirolobenzodiazepinic (PBD) și agent alchilant.

La legarea de CD19, loncastximab tesirină pătrunde în interiorul celulei, după care eliberează SG3199 prin clivare proteolitică. SG3199 eliberat se leagă de concavitatea mai redusă a ADN-ului și formează punți intercatenare extrem de citotoxice, determinând ulterior moartea celulelor.

Efecte farmacodinamice

Expunerea prelungită la loncastuximab tesirină în ciclul 1 a fost asociată cu o eficacitate crescută în cazul administrării de doze cuprinse în intervalul de 0,015 și 0,2 mg/kg (de 0,1-1,33 ori doza maximă recomandată). Expunerea prelungită la loncastuximab tesirină în ciclul 1 a fost asociată cu o incidență crescută a unor reacții adverse de grad ≥ 2 , care au inclus reacții cutanate și la nivelul unghiilor, valori anormale ale testelor funcției hepatice și valori crescute ale gama-glutamyltransferazei.

Electrofiziologie cardiacă

La doza terapeutică maximă recomandată de 0,15 mg/kg în timpul ciclului 1 și ciclului 2, loncastuximab tesirina nu cauzează prelungiri medii semnificative (adică > 20 msec) ale intervalului QTc.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Zynlonta a fost evaluată în ADCT-402-201 (LOTIS-2), un studiu clinic deschis, cu un singur braț, la 145 pacienți adulți cu limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) recidivat sau refractar, după cel puțin 2 scheme terapeutice sistemice anterioare. Din studiu au fost excluși pacienții cu masă tumorală mare (definită drept orice tumoare având lungimea cea mai mare ≥ 10 cm), din cauza unei rate de răspuns mai scăzute, precum și cei cu limfom activ la nivelul sistemului nervos central. Pacienților li s-a administrat Zynlonta 0,15 mg/kg la interval de 3 săptămâni timp de 2 cicluri, apoi s-a administrat doza de 0,075 mg/kg la interval de 3 săptămâni pentru ciclurile ulterioare. Pacienților li s-a administrat tratament timp de 1 an sau peste, dacă acest lucru le aducea beneficii clinice, ori până la progresia bolii sau atingerea unei toxicități inacceptabile.

În rândul celor 145 pacienți cărora li s-a administrat Zynlonta, numărul median de cicluri a fost 3 (într-un interval cuprins între 1 și 26), administrându-se trei sau mai multe cicluri la 60% dintre pacienți și cinci sau mai multe cicluri la 34%. La doisprezece (12) pacienți s-a efectuat transplant de celule stem imediat după tratamentul cu Zynlonta.

Vârsta mediană a celor 145 pacienți înrolați a fost de 66 ani (într-un interval cuprins între 23 și 94); 14% dintre pacienți au avut vârsta de 75 ani și peste, 59% erau bărbați, iar 94% au avut un scor de performanță pe scala Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) de 0-1. Rasa a fost raportată la 97% din pacienți: dintre aceștia, 90% erau albi, 3% erau negri și 2% erau asiatici. Diagnosticul a fost DLBCL de tip nespecificat (not otherwise specified, NOS) la 88% dintre pacienți (incluzând 20% cu DLBCL transformat din limfom de grad scăzut) și limfom cu celule B de grad înalt la 7%. Numărul median de tratamente precedente a fost 3 (într-un interval cuprins între 2 și 7). La 43% dintre pacienți se administraseră 2 tratamente precedente, în timp ce la 24% se administraseră 3 tratamente precedente, iar la 32% peste 3 tratamente precedente. 63% dintre pacienți au prezentat boală refractară, 17% au avut transplant anterior de celule stem, iar la 9% se administrase terapie CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell, terapie cu celule T modificate care exprimă receptorul chimeric de antigen).

Eficacitatea a fost evaluată pe baza ratei răspunsului global sau a fost evaluată de o Comisie independentă de evaluare (Independent Review Committee, IRC) cu ajutorul criteriilor Lugano 2014 (Tabelul 3). Timpul de urmărire median a fost de 7,8 luni (într-un interval cuprins între 0,3 și 31).

Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu DLBCL recidivat sau refractar

Parametru de evaluare a eficacității	Zynlonta N = 145
Rata răspunsului global determinată de IRC ^a , (Î 95%)	48,3% (39,9, 56,7)
Rata răspunsului complet (Î 95%)	24,8% (18,0, 32,7)
Timpul median până la răspuns (interval), în luni	1,3 (1,1, 8,1)
Durata răspunsului global	N = 70
Valoarea mediană (Î 95%), în luni	13,4 (6,9, NE)
Î = interval de încredere, NE = neevaluabil ^a IRC = comisie independentă de evaluare care a utilizat criteriile Lugano 2014	

Imunogenitate

Ca în cazul tuturor proteinelor terapeutice, loncastximab tesirina poate determina un răspuns imunitar la pacienții cărora le este administrată. În cadrul studiului ADCT-402-201 (LOTIS-2), 0 din 134 pacienți au avut rezultat pozitiv la testul de anticorpi anti-loncastximab tesirină în urma tratamentului.

Vârșnici

Dintre cei 145 pacienți cu limfom cu celule B mari cărora li s-a administrat Zynlonta în studiul ADCT-402-201 (LOTIS-2), 55% aveau vârsta de 65 ani sau peste. Nu s-au constatat diferențe generale privind siguranța sau eficacitatea între acești pacienți și cei mai tineri.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Zynlonta la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul Limfomului non-Hodgkin cu celule B (B-cell non-Hodgkin Lymphoma, B-NHL) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea la loncastximab tesirină la doza recomandată aprobată în ciclul 2 și la starea de echilibru este prezentată în Tabelul 4. La starea de echilibru, C_{max} a loncastximab tesirinei a fost cu 39,0% mai scăzută decât C_{max} obținută după a doua doză. Timpul până la atingerea stării de echilibru a fost de aproximativ 15 săptămâni.

Tabelul 4: Parametrii expunerii la loncastuximab tesirină

Timp	C_{max} (ng/ml)	ASC_{tau} (ng x zi/ml)
Ciclul 2	2795 (36,4%)	22.082 (46,0%)
Starea de echilibru	1705 (31,6%)	16.265 (34,9%)

C_{max} = Concentrația plasmatică maximă anticipată; ASC_{tau} = Aria de sub curba concentrațiilor plasmatică în funcție de timp pentru intervalul de administrare a dozelor.

Date prezentate ca medii geometrice și coeficient de variație (% CV)

Absorbție

Zynlonta se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu s-au efectuat studii privind alte căi de administrare.

Distribuție

Media geometrică (% CV) a volumului de distribuție al loncastuximab tesirinei a fost de 7,14 (22,9%) l.

Studii in vitro

SG3199 este un substrat al glicoproteinei P (gp-P), însă nu și un substrat al proteinei de rezistență la cancerul mamar (breast cancer resistance protein, BCRP), al polipeptidei transportoare de anioni organici (organic anion-transporting polypeptide, OATP)1B1, OATP1B3, sau al transportorului de cationi organici (organic cation transporter, OCT)1.

SG3199 nu inhibă gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, transportorul de anioni organici (OAT)1, OAT3, OCT2, OCT1, proteina de extrudare a medicamentelor antibacteriene și a compușilor toxici (multi-antimicrobial extrusion protein, MATE)1, MATE2-K, sau pompa exportatoare de săruri biliare (PESB) la concentrații plasmatică cu relevanță clinică de SG3199 neconjugat.

Metabolizare

Se anticipează că porțiunea constituită din anticorpus monoclonal a loncastuximab tesirinei va fi metabolizată pe căi catabolice în peptide mici. Molecula mică, citotoxina, SG3199, este metabolizată de CYP3A4/5 *in vitro*.

Studii in vitro

Enzimele citocromului P450 (CYP): SG3199 nu inhibă CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4/5 la concentrații semnificative din punct de vedere clinic ale SG3199 neconjugat.

Eliminare

Media geometrică (% CV) a clearance-ului loncastuximab tesirinei a scăzut în timp, de la 0,34 l/zi (53,2%) după o doză unică la 0,26 l/zi (37,2%) la starea de echilibru. Timpul de înjumătățire plasmatică mediu (abatere standard) al loncastuximab tesirinei a fost de 15,8 (6,26) zile în ciclul 1 și de 20,5 (5,72) zile la starea de echilibru.

Excreție

Principalele căi de excreție ale SG3199 nu au fost studiate la om. Datele colectate de la un model animal (șobolan) indică excreție renală minimă. Nu sunt disponibile date clinice.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ce privește farmacocinetica loncastuximab tesirinei în funcție de vârstă (20 - 94 ani), sex, rasă (caucaziană comparativ cu neagră), greutate corporală (42,1-160,5 kg), status ECOG (0-2) sau insuficiență renală ușoară până la moderată (Clcr între 30 și < 90 ml/min determinat cu formula Cockcroft-Gault).

Pacienți cu insuficiență renală

Clearance-ul loncastuximab tesirinei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (Clcr între 30 și < 90 ml/min determinat cu formula Cockcroft-Gault) nu a diferit în mod semnificativ de cel al pacienților cu funcție renală normală.

Pentru SG3199, datele colectate de la un model animal (șobolan) indică excreție renală minimă. Nu sunt disponibile date clinice.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică ușoară (valoarea bilirubinei totale $\leq$ LSVN și valoarea AST $>$ LSVN, sau valoarea bilirubinei totale $> 1 - 1,5 \times$ LSVN și orice valoare AST) poate mări expunerea la SG3199 neconjugat; totuși, nu s-a observat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii loncastuximab tesirinei.

Zynlonta nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă (valoarea bilirubinei totale $> 1,5 \times$ LSVN și orice valoare AST).

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitatea

Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea cu loncastuximab tesirină sau cu SG3199.

Genotoxicitatea

SG3199 a prezentat genotoxicitate într-un test al micronucleelor *in vitro* și într-un test al aberațiilor cromozomiale pe limfocite umane, acționând printr-un mecanism clastogen. Aceste rezultate sunt concordante cu acțiunea farmacologică a SG3199 în calitate de agent care formează punți intercatenare covalente în ADN. Un test de mutație bacteriană inversă (testul Ames) a avut rezultate neconcludente din cauza citotoxicității.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Nu au fost efectuate studii dedicate la animale privind toxicitatea asupra funcției de reproducere cu loncastuximab tesirină.

Totuși, componenta citotoxică a Zynlonta, SG3199, care formează legături încrucișate cu ADN-ul, este genotoxică și este toxică pentru celulele în faza de diviziune rapidă, ceea ce sugerează că are potențialul de a cauza toxicitate embrio-fetală.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind fertilitatea cu loncastuximab tesirină.

Rezultatele provenite din studiile privind toxicitatea după doze repetate cu administrarea intravenoasă de loncastuximab tesirină la maimuțe cynomolgus indică posibilitatea de afectare a funcției de reproducere și a fertilității masculine. Administrarea de loncastuximab tesirină la maimuțe cynomolgus la interval de 3 săptămâni, la doza de 0,6 mg/kg pentru un total de 2 doze, sau la interval de 3 săptămâni la doza de 0,3 mg/kg timp de 13 săptămâni pentru un total de 5 doze, a dus la constatări negative, care au inclus scăderea greutății și/sau dimensiunii testiculelor și a epididimului,

atrofierea tubulilor seminiferi, degenerarea celulelor germinale și/sau conținut redus de spermă epididimală. La animale, doza de 0,3 mg/kg determină o expunere (ASC) de aproximativ 3 ori mai mare decât expunerea la doza maximă recomandată la om (DMRO), de 0,15 mg/kg. Constatările s-au dovedit ireversibile la încheierea perioadei de recuperare de 12 săptămâni care a urmat celor 4 sau 13 săptămâni de administrare a dozelor.

Toxicități

În studiile privind toxicitatea după doze repetate la maimuțe cynomolgus, administrarea intravenoasă de loncastuximab tesirină a fost asociată cu toxicitate renală, inclusiv creștere în greutate a rinichilor și nefropatie, însoțite de inflamație și fibroză cu reversibilitate variabilă.

La maimuțele cynomolgus s-au observat pete negre la nivelul pielii, corelate cu fototoxicitatea, care au persistat și după o perioadă de 12 săptămâni fără tratament.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Monoclorhidrat de L-histidină
Polisorbat 20
Sucroză

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat sau administrat în perfuzie cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3. Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

5 ani

Soluția reconstituită

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare ale medicamentului în cursul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 4 ore la frigider (2 °C – 8 °C) sau 4 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C), cu excepția cazului în care reconstituirea s-a realizat în condiții aseptice controlate și validate. Stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite a fost demonstrată timp de până la 4 ore la frigider (2 °C – 8 °C) sau 4 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C).

Soluția diluată

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare ale medicamentului în cursul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la frigider (2 °C – 8 °C) sau 8 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C), cu excepția cazului în care diluarea s-a realizat în condiții aseptice controlate și validate. Stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabile preparate a fost demonstrată timp de până la 24 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C).

Nu utilizați medicamentul în cazul în care condițiile de păstrare depășesc limitele specificate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul exterior pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon (din sticlă transparentă de tip 1) închis cu dop (din cauciuc acoperit cu teflon), cu sigiliu din aluminiu și capac detașabil fără filet care conține loncastuximab tesirină 10 mg. Ambalaj cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții generale

Zynlonta conține o componentă citotoxică și trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor citotoxice. Trebuie utilizate procedurile de manipulare și eliminare corespunzătoare ale medicamentelor antineoplazice și citotoxice.

Pe toată durata manipulării medicamentului trebuie respectate tehnicile aseptice corespunzătoare.

Medicamentul reconstituit nu conține conservanți și este indicat pentru administrarea unei singure doze.

Înainte de administrare, Zynlonta trebuie reconstituit folosind apă sterilă pentru preparate injectabile și diluat într-o pungă de perfuzie intravenoasă conținând glucoză 5%.

Nici soluția reconstituită și nici soluția perfuzabilă diluată nu trebuie congelate sau expuse direct la lumina soarelui.

Calcularea dozei

Calculați doza totală (în mg) necesară în funcție de greutatea corporală a pacientului și de doza prescrisă (vezi pct. 4.2).

- Este posibil să fie necesare mai multe flacoane pentru obținerea dozei calculate.

Reconstituirea pulberii pentru concentrat

- Reconstituiți fiecare flacon de pulbere pentru concentrat utilizând 2,2 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile, îndreptând fluxul de apă spre peretele interior al flaconului, pentru a obține o concentrație finală de 5 mg/ml.
- Rotiți ușor flaconul, până la dizolvarea completă a pulberii. Nu agitați.
- Examinați soluția reconstituită pentru decelarea eventualelor modificări de culoare sau particule. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. Soluția reconstituită nu trebuie utilizată dacă prezintă modificări de culoare, este tulbure, sau dacă conține particule vizibile.
- Eliminați flaconul neutilizat după reconstituire dacă timpul de păstrare recomandat a expirat.

Diluare în pungă pentru perfuzie intravenoasă

- Extrageți volumul necesar de soluție reconstituită din flacon folosind o seringă sterilă. Eliminați orice reziduu neutilizat rămas în flacon.
- Adăugați doza calculată de soluție reconstituită de Zynlonta într-o pungă de perfuzie intravenoasă cu capacitatea de 50 ml care conține **glucoză 5%**.
- Amestecați ușor conținutul pungii de perfuzie intravenoasă, întorcând-o încet. Nu agitați.
- Nu s-au observat incompatibilități între Zynlonta și pungile de perfuzie intravenoasă fabricate din următoarele materiale care intră în contact cu medicamentul: policlorură de vinil (PVC), poliolefină (PO) și PAB (copolimer de etilenă și propilenă).
- Zynlonta trebuie administrat printr-o linie de perfuzie dedicată, prevăzută cu un filtru apirogen, steril, montat în linie sau încorporat (cu o dimensiune porilor de 0,2 sau 0,22 micrometri), cu captare redusă de proteine, și cu un cateter.

Eliminare

Zynlonta este strict pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1695/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 decembrie 2022

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 noiembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea pe piață și utilizarea Zynlonta în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului materialului privind reducerea la minimum a riscului de apariție a fototoxicității, inclusiv medii de comunicare, modalități de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Un material suplimentar privind reducerea la minimum a riscului vizează reducerea riscului de apariție a reacțiilor de fotosensibilitate.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care este comercializat Zynlonta, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății despre care se preconizează că ar prescrie Zynlonta și tuturor pacienților despre care se preconizează că ar utiliza Zynlonta li se furnizează următorul material privind reducerea la minimum a riscului:

- Card de avertizare pentru pacient
 - Cardurile de avertizare pentru pacient sunt furnizate medicilor care prescriu Zynlonta pentru a fi distribuite pacienților cărora li se administrează Zynlonta (loncastuximab tesirină) pentru limfom difuz cu celule B mari (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) sau limfom cu celule B de grad înalt (high-grade B-cell lymphoma, HGBL), recidivat sau refractar
 - Acest card, pe care pacienții trebuie să îl poarte în permanență asupra lor, furnizează pacienților următoarele informații importante privind siguranța:
 - Tratatamentul cu Zynlonta poate spori riscul de manifestare a reacțiilor de fotosensibilitate la pacienți
 - Semnele și simptomele reacțiilor de fotosensibilitate
 - Instrucțiuni privind evitarea expunerii la lumina solară directă și indirectă și contactarea unui profesionist din domeniul sănătății la apariția vreunei erupții cutanate
 - Un mesaj de avertizare a profesioniștilor din domeniul sănătății care tratează pacientul în orice moment, inclusiv în condiții de urgență, cu privire la faptul că pacientului i se administrează Zynlonta

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța loncastuximab tesirinei în tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) și limfom cu celule B de grad înalt (HGBL) recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică, DAPP va depune rezultatele ale studiului ADCT-402-311 (LOTIS-5), un studiu de fază 3 care compară loncastuximab tesirina în asociere cu rituximab (Lonca R) cu imunochimioterapia la pacienți cu DLBCL recidivat sau refractar.	Q4/2027

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zynlonta 10 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
loncastuximab tesirină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține loncastuximab tesirină 10 mg.
După reconstituire, fiecare ml conține loncastuximab tesirină 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină, polisorbat 20, sucroză

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic
A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul exterior pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1695/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare 2D purtând identificatorul unic inclus.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Zynlonta 10 mg pulbere pentru concentrat
loncastuximab tesirină
Administare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

i.v. după reconstituire și diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Zynlonta 10 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă loncastuximab tesirină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte să vi se administreze acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zynlonta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Zynlonta
3. Cum vi se administrează Zynlonta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zynlonta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zynlonta și pentru ce se utilizează

Zynlonta este un medicament împotriva cancerului care conține substanța activă loncastuximab tesirină.

Zynlonta este utilizat pentru tratarea adulților cu un anumit tip de cancer numit **limfom difuz cu celule B mari (DLBCL)** care:

- a revenit (a recidivat) după două sau mai multe tratamente, sau care
- nu a răspuns la tratamentul anterior (refractor).

Limfomul difuz cu celule B mari este un cancer care se dezvoltă dintr-un tip de globule albe numite limfocite B (cunoscute și sub denumirea de celule B).

Discutați cu medicul sau cu asistenta medicală dacă aveți întrebări despre cum acționează Zynlonta sau despre motivul pentru care vi s-a prescris acest medicament.

Cum acționează Zynlonta?

Loncastuximab tesirină este compus din 2 părți: un anticorp (un tip de proteină proiectată să recunoască și să se lege de o țintă specifică) și un agent citotoxic (un medicament în măsură să ucidă celulele, inclusiv celulele canceroase). Anticorpul din acest medicament este proiectat să se lege de CD19, o proteină care se află pe suprafața celulelor B. Atunci când anticorpul se leagă de aceste celule, printre care se numără și celulele canceroase, medicamentul pătrunde în celule și le ucide.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Zynlonta

Nu trebuie să vi se administreze Zynlonta dacă sunteți **alergic** la **loncastuximab tesirină** sau la oricare dintre celelalte **componente** ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Zynlonta, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- aveți o **infecție activă** sau ați avut una recent
- aveți **probleme la ficat**; simptomele pot include piele și ochi cu aspect gălbui (icter). Medicul dumneavoastră vă va ține sub observație pentru a depista eventuale reacții adverse apărute în timpul tratamentului.
- sunteți **gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă**. Zynlonta poate dăuna fătului (vezi pct. „Sarcina, alăptarea și fertilitatea” pentru informații ulterioare)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave.

Infecții

La unele persoane tratate cu Zynlonta au apărut infecții grave, inclusiv infecții care pot cauza moartea. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă aveți semne sau simptome de infecție nou apărute sau înrăutățite; acestea sunt enumerate la pct. 4, „Reacții adverse grave”.

Retenție de lichide

Este posibil ca organismul dumneavoastră să rețină prea multe lichide pe durata tratamentului cu Zynlonta. Acest lucru poate fi grav. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă aveți semne sau simptome de retenție de lichide; acestea sunt enumerate la pct. 4, „Reacții adverse grave”. Medicul dumneavoastră vă va prescrie un tratament adecvat pentru retenția de lichide. Dacă prezentați umflături grave, medicul dumneavoastră poate opri tratamentul până la scăderea umflăturilor.

Scădere a numărului de celule ale sângelui (trombocite, globule roșii și globule albe)

Scăderea numărului anumitor celule din sânge (număr scăzut de celule sanguine) poate fi gravă sau severă. Medicul sau asistenta medicală vă vor monitoriza numărul de celule sanguine pe durata tratamentului cu Zynlonta. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă aveți semne sau simptome de infecție; acestea sunt enumerate la pct. 4, „Reacții adverse grave”. Scăderea numărului de celule sanguine ar putea fi cauza infecției dumneavoastră.

Reacții la nivelul pielii

La unele persoane tratate cu Zynlonta au apărut reacții grave la nivelul pielii. Expunerea la soare (inclusiv prin sticlă sau prin geamurile mașinii) poate cauza arsuri solare grave. Este important să folosiți produse de protecție solară și să purtați îmbrăcăminte adecvată pentru a vă asigura că nu vă ardeți la soare. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă aveți reacții grave la nivelul pielii, nou apărute sau înrăutățite. Semnele și simptomele sunt enumerate la pct. 4, „Reacții adverse posibile”.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru este determinat de faptul că nu există informații despre utilizarea sa la această grupă de vârstă.

Zynlonta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați **orice alte medicamente**.

Contracepția (la bărbați și femei)

Femeile cu potențial fertil trebuie să folosească metode contraceptive eficace pe durata tratamentului cu Zynlonta și timp de 10 luni după ultima doză.

Bărbații cu partenere având potențial fertil **trebuie să folosească metode contraceptive eficace** pe durata tratamentului cu Zynlonta și timp de 7 luni după ultima doză. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele de contracepție eficace.

Sarcina

Trebuie să evitați să rămâneți gravidă dacă luați acest medicament. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă rămâneți gravidă sau dacă credeți că sunteți gravidă în timpul tratamentului cu Zynlonta. Este posibil ca medicul să vă facă un test de sarcină înainte de începerea tratamentului cu Zynlonta.

Alăptarea

Nu alăptați pe durata tratamentului și timp de 3 luni după ultima doză. Nu se cunoaște dacă Zynlonta trece în laptele matern.

Fertilitatea

Zynlonta **poate cauza probleme de fertilitate la bărbați**, ceea ce le poate afecta capacitatea de a concepe un copil. Puteți cere sfaturi privind modalitatea de conservare a spermei înainte de începerea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră pentru mai multe informații.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Zynlonta nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă aveți reacții asociate cu perfuzia sau dacă vă simțiți obosit(ă), slăbit(ă) sau amețit(ă) (vezi pct. 4), nu conduceți vehicule, nu mergeți cu bicicleta și nu utilizați instrumente sau utilaje până când nu vă simțiți mai bine.

Vezi pct. 4 pentru mai multe informații despre reacțiile adverse.

3. Cum vi se administrează Zynlonta

Zynlonta se administrează sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea acestor tratamente. Se administrează sub formă de picurare **în venă** (perfuzie), **timp de 30 de minute**.

Doza de medicament depinde de greutatea dumneavoastră corporală. Doza de începere obișnuită este de 0,15 mg pentru fiecare kg de greutate corporală.

Tabelul de mai jos arată doza recomandată în cadrul fiecărui ciclu de tratament.

Doza recomandată	Ciclu
0,15 mg per kg la interval de 21 zile	Primul ciclu
0,15 mg per kg la interval de 21 zile	Al doilea ciclu
0,075 mg per kg la interval de 21 zile	Începând cu al treilea ciclu

Medicul dumneavoastră poate să vă scadă doza dacă manifestați reacții adverse grave.

Utilizarea de dexametazonă împreună cu Zynlonta

În timpul tratamentului cu Zynlonta vi se va administra și un alt medicament, numit dexametazonă, pentru a ajuta la reducerea reacțiilor adverse apărute în urma tratamentului.

Vi se vor administra 4 mg de dexametazonă, fie pe cale orală, fie în venă, de două ori pe zi timp de trei zile, începând cu ziua dinaintea administrării tratamentului cu Zynlonta.

Dacă nu vi se administrează dexametazonă în ziua dinaintea tratamentului, acest medicament trebuie să vi se administreze cel puțin cu 2 ore înainte de a vi se administra Zynlonta.

Cât de des vi se va administra Zynlonta

De regulă, Zynlonta se administrează la interval de 3 săptămâni (în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile).

- Medicul dumneavoastră vă va administra medicamente înaintea fiecărei perfuzii, pentru a scădea probabilitatea de manifestare a unor reacții adverse.
- Este posibil ca medicul să vă oprească tratamentul, să îl amâne sau să vă schimbe doza de Zynlonta dacă ați avut reacții adverse severe (vezi pct. 4, „Reacții adverse posibile”).
- Medicul dumneavoastră vă va efectua periodic analize de sânge pentru a verifica dacă aveți reacții adverse la Zynlonta.
- Medicul dumneavoastră va decide de câte cicluri de tratament aveți nevoie.

Dacă vi se administrează mai mult Zynlonta decât trebuie

Întrucât perfuzia vi se administrează de medic sau de alt personal medical cu pregătire corespunzătoare, este puțin probabil să se producă un supradozaj. Dacă, în mod accidental, vi se administrează prea mult medicament, medicul dumneavoastră vă va monitoriza și vă va administra tratament suplimentar, după cum este necesar.

Dacă omiteți o doză de Zynlonta

Dacă omiteți o doză de Zynlonta, aceasta trebuie să vi se administreze cât mai curând posibil. S-ar putea să fie necesar să reprogramați administrarea următoarei doze programate, pentru a avea siguranța că aceasta este administrată la 21 zile după administrarea dozei omise. Intervalul de 21 zile dintre doze trebuie menținut.

Dacă încetați să primiți Zynlonta

Nu opriți prematur tratamentul până când nu discutați cu medicul dumneavoastră.

De obicei, tratamentul pentru limfom cu Zynlonta necesită un anumit număr de perfuzii. Numărul de perfuzii administrate va depinde de răspunsul dumneavoastră la tratament. Prin urmare, chiar dacă vedeți o ameliorare a simptomelor, trebuie să continuați să utilizați Zynlonta, până când medicul dumneavoastră decide că trebuie să încetați să utilizați medicamentul. Dacă opriți tratamentul prea devreme, simptomele dumneavoastră pot reveni.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse au fost raportate în legătură cu administrarea acestui medicament:

Reacții adverse grave

Infecții

La unele persoane tratate cu Zynlonta au apărut infecții grave, inclusiv infecții care pot cauza deces. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă observați oricare dintre semnele și simptomele următoare:

- febră
- frisoane
- simptome asemănătoare gripei (tuse, oboseală sau slăbiciune, dureri în tot corpul)
- dureri de cap severe
- tăieturi sau zgârieturi de culoare roșie, calde, umflate sau dureroase

Retenție de lichide

Este posibil ca organismul dumneavoastră să rețină prea multe lichide pe durata tratamentului cu Zynlonta. Acest lucru poate fi grav. Pot apărea umflături în diferite părți ale corpului, inclusiv la nivelul mâinilor, picioarelor (foarte frecvent) și abdomenului (frecvent) sau în jurul organelor interne, cum sunt inima (frecvent) și plămânii (foarte frecvent).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre semnele și simptomele următoare:

- durere în piept (frecvent)
- dificultăți la respirație (foarte frecvent)
- umflare la nivelul oricărei părți a corpului (foarte frecvent)

Scădere a numărului de celule sanguine

Scăderea numărului de celule sanguine (foarte frecvent) poate fi gravă sau severă. Medicul sau asistenta medicală vă vor monitoriza numărul de celule sanguine pe durata tratamentului cu Zynlonta.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați apariția de vânătăi sau sângerare, sau oricare dintre semnele și simptomele de infecție de mai sus.

Reacții la nivelul pielii

La unele persoane tratate cu Zynlonta au apărut reacții la nivelul pielii (frecvente). Unele dintre acestea pot fi grave. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă aveți reacții grave la nivelul pielii, noi sau înrăutățite, inclusiv:

- sensibilitate la lumina soarelui, care include reacții de tipul arsurilor solare, cum este decojirea pielii și iritarea în urma expunerii la soare
- erupție trecătoare cu mâncărime
- bășici pe piele
- pete mai întunecate pe piele
- iritare, umflare, durere și/sau leziune a pielii la locul de injectare

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre reacțiile adverse următoare:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- oboseală și paloare
- valori anormale la analizele de sânge, care indică:
 - număr scăzut de neutrofile, un tip de globule albe care luptă împotriva infecțiilor, uneori însoțite de febră
 - număr scăzut de trombocite, ceea ce poate duce la sângerare și apariție de vânătăi
 - probleme la ficat
- pierdere a poftei de mâncare
- greață sau vărsături
- diaree
- dureri de stomac
- constipație
- înroșire a pielii
- erupții trecătoare pe piele
- mâncărime

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- infecție la plămâni, inclusiv bronșită sau pneumonie
- infecție severă în tot corpul (sepsis)
- infecție a nasului și gâtului
- erupție pe piele caracterizată de o zonă plată și înroșită, acoperită cu mici umflături în relief
- durere musculară
- durere la nivelul articulațiilor
- durere la nivelul spatelui și cefei
- durere la nivelul brațelor și picioarelor

- lipsă de energie

Mai puțin frecvente: pot afecta mai puțin de 1 din 100 persoane

- mici umflături în relief pe piele, pline de puroi
- disconfort la nivelul membrelor
- disconfort la nivelul mușchilor și oaselor
- inflamare a membranei din jurul inimii

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- vene tip pânză de păianjen (capilare rupte situate aproape de suprafața pielii)
- bășici
- erupții pe piele sub forma unor bășici minuscule până la mici, umplute cu lichid

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zynlonta

Zynlonta va fi păstrat de medic și de farmacist la spitalul sau clinica unde sunteți tratat(ă). Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală este responsabil(ă) de păstrarea acestui medicament și de eliminarea corectă a oricărui reziduu neutilizat. Informațiile următoare sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul exterior pentru a fi protejat de lumină.

Nici soluția reconstituită și nici soluția perfuzabilă diluată nu trebuie congelate sau expuse direct la lumina soarelui.

Zynlonta este un medicament citotoxic. Trebuie urmate procedurile speciale aplicabile de manipulare și eliminare.

Medicul dumneavoastră sau farmacistul este responsabil de eliminarea corectă a oricărui reziduu neutilizat de Zynlonta. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zynlonta

- **Substanța activă** este loncastuximab tesirină. Fiecare flacon conține 10 mg de loncastuximab tesirină. După reconstituire, fiecare ml conține 5 mg de loncastuximab tesirină.
- **Celelalte componente** sunt: L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină, polisorbit 20, sucroză.

Cum arată Zynlonta și conținutul ambalajului

Acest medicament este o pulbere de culoare albă până la aproape albă, cu aspect compact. Este furnizat într-un flacon de sticlă și este pentru o singură utilizare. Pulberea trebuie să fie reconstituită și diluată înainte de administrarea în perfuzie.

Fiecare ambalaj conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Trebuie avute în vedere procedurile de manipulare și eliminare corespunzătoare ale medicamentelor împotriva cancerului.

Reconstituirea pulberii pentru concentrat

- Reconstituiți fiecare flacon de pulbere pentru concentrat utilizând 2,2 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile, îndreptând fluxul de apă spre peretele interior al flaconului, pentru a obține o concentrație finală de 5 mg/ml.
- Rotiți ușor flaconul, până la dizolvarea completă a pulberii. Nu agitați.
- Examinați soluția reconstituită pentru decelarea eventualelor modificări de culoare sau particule. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie. Soluția reconstituită nu trebuie utilizată dacă prezintă modificări de culoare, este tulbură, sau dacă conține particule vizibile.
- Eliminați flaconul neutilizat după reconstituire dacă timpul de păstrare recomandat a expirat.

Diluare în pungă pentru perfuzie intravenoasă

- Extrageți volumul necesar de soluție reconstituită din flacon folosind o seringă sterilă. Eliminați orice reziduu neutilizat rămas în flacon.
- Adăugați doza calculată de soluție reconstituită de Zynlonta într-o pungă de perfuzie intravenoasă cu capacitatea de 50 ml care conține **glucoză 5%**.
- Amestecați ușor conținutul pungii de perfuzie intravenoasă, întorcând-o încet. Nu agitați.
- Nu s-au observat incompatibilități între Zynlonta și pungile de perfuzie intravenoasă fabricate din următoarele materiale care intră în contact cu medicamentul: policlorură de vinil (PVC), poliolefină (PO) și PAB (copolimer de etilenă și propilenă).
- Zynlonta trebuie administrat printr-o linie de perfuzie dedicată, prevăzută cu un filtru apirogen, steril, montat în linie sau încorporat (cu o dimensiune a porilor de 0,2 sau 0,22 micrometri), cu captare redusă de proteine, și cu un cateter.

Soluția reconstituită

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare ale medicamentului în cursul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 4 ore la frigider (2 °C – 8 °C) sau 4 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C), cu excepția cazului în care reconstituirea s-a realizat în condiții aseptice controlate și validate. Stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite a fost demonstrată timp de până la 4 ore la frigider (2 °C – 8 °C) sau 4 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C).

Soluția diluată

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare ale medicamentului în cursul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la frigider (2 °C – 8 °C) sau 8 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C), cu excepția cazului în care diluarea s-a realizat în condiții aseptice controlate și validate. Stabilitatea chimică și fizică a soluției perfuzabile preparate a fost demonstrată timp de până la 24 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C).