

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zynlonta 10 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg loncastuximab-tesirin.

Efter rekonstitution indeholder hver ml 5 mg loncastuximab-tesirin.

Loncastuximab-tesirin er et antistof-alkyleringsmiddel-konjugat rettet mod CD19, der består af et humaniseret IgG1-kappa monoklonalt antistof, der er dannet i kinesiske hamster-ovarieceller ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi og konjugeret til SG3199, et cytotoxisk pyrrolbenzodiazepin (PBD)-dimeralkyleringsmiddel, via en proteasespaltbar valin-alanin-linker. SG3199 bundet til linkerens benævnes SG3249 og kaldes også tesirin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas Zynlonta indeholder 0,4 mg (0,2 mg/ml) polysorbat 20.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Hvidt til offwhite lyofiliseret pulver med et udseende som en sammenpresset masse.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zynlonta som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og high-grade B-cellelymfom (HGBL) efter to eller flere forløb med systemisk terapi.

4.2 Dosering og administration

Zynlonta må kun administreres under overvågning af en sundhedsperson med erfaring i diagnosticering og behandling af cancerpatienter.

Dosering

Den anbefalede dosis af Zynlonta er 0,15 mg/kg hver 21. dag i 2 cykler, efterfulgt af 0,075 mg/kg hver 21. dag i efterfølgende cykler indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Præmedicinering med dexamethason

Medmindre det er kontraindiceret, skal dexamethason 4 mg administreres oralt eller intravenøst to gange dagligt i 3 dage med start dagen før administrering af Zynlonta til dæmpning af pyrrolbenzodiazepin (PBD)-relaterede toksiciteter. Hvis dexamethason-administration ikke initieres dagen før Zynlonta, skal oral eller intravenøs dexamethason initieres mindst 2 timer før administration af Zynlonta.

Forsinkede eller missede doser

Hvis en planlagt dosis af Zynlonta misses, skal den administreres så hurtigt som muligt, og administrationsplanen skal justeres til opretholdelse af et 21 dages-interval mellem doser.

Dosismodifikation

For dosismodifikation ved hæmatologiske og ikke-hæmatologiske bivirkninger (se pkt. 4.8) se tabel 1 nedenfor.

Tabel 1: Zynlonta-dosismodifikation ved hæmatologiske og ikke-hæmatologiske bivirkninger

Bivirkninger	Sværhedsgrad	Dosismodifikation
Hæmatologiske bivirkninger		
Neutropeni (se pkt. 4.8)	Absolut neutrofil mindre end $1 \times 10^9/l$	Afbryd Zynlonta, indtil neutrofil returnerer til $1 \times 10^9/l$ eller højere
Trombocytopeni (se pkt. 4.8)	Trombocytal mindre end $50.000/\mu l$	Afbryd Zynlonta, indtil trombocytal returnerer til $50.000/\mu l$ eller højere
Ikke-hæmatologiske bivirkninger		
Ødem eller effusion (se pkt. 4.8)	Grad 2 eller højere	Afbryd Zynlonta, indtil toksiciteten bedres til grad 1 eller mindre
Andre bivirkninger (se pkt. 4.8)	Grad 3 eller højere	Afbryd Zynlonta, indtil toksiciteten bedres til grad 1 eller mindre

Hvis dosering forsinkes med mere end 3 uger som følge af toksicitet, der er forbundet med Zynlonta, skal efterfølgende doser reduceres med 50 %. Hvis toksicitet kræver dosisreduktion efter den anden dosis på 0,15 mg/kg (cyklus 2), skal patienten have dosen på 0,075 mg/kg i cyklus 3.

Hvis der igen forekommer toksicitet efter to dosisreduktioner som følge af en bivirkning, skal permanent seponering overvejes.

Ældre

Der er ikke behov for dosisjustering af Zynlonta hos patienter i alderen ≥ 65 år (se pkt. 5.1).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering af Zynlonta hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Zynlonta er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CL_{cr} 15 til 29 ml/min). Virkningen på farmakokinetikken for loncastuximab-tesirin af svært nedsat nyrefunktion og nyresygdom i slutstadiet med eller uden hæmodialyse er ukendt. Yderligere overvågning for bivirkninger kan være berettiget hos disse patienter, når loncastuximab-tesirin administreres.

For SG3199 viser data indsamlet i en dyremodel (rotte) minimal udskillelse via nyrerne. Der foreligger ingen kliniske data.

Nedsat leverfunktion

Der er ingen anbefaling om dosisjustering hos patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin $\leq$ øvre normalgrænse (*upper limit of normal* [ULN]) og aspartataminotransferase [ASAT] $>$ ULN eller total bilirubin > 1 til $1,5 \times$ ULN og en hvilken som helst ASAT).

Zynlonta er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (total bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ og en hvilken som helst ASAT).

Hos patienter med nedsat leverfunktion anbefales overvågning for bivirkninger.

Pædiatrisk population

Loncastuximab-tesirins sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Zynlonta er til intravenøs anvendelse.

Infusionen administreres over 30 minutter via en intravenøs infusionslinje.

Ekstravasation af Zynlonta har været forbundet med irritation, hævelse, smerter og/eller vævsskade, som kan være svære (se pkt. 4.8). Infusionsstedet bør overvåges for mulig subkutan infiltration under lægemiddeladministration.

Zynlonta skal rekonstitueres og fortyndes ved anvendelse af aseptisk teknik under overvågning af en sundhedsperson. Det skal administreres ved anvendelse af en dedikeret infusionslinje udstyret med et sterilt, ikke-pyrogen, lavproteinbindende indbygget eller tilføjet filter (0,2 eller 0,22 μm porestørrelse) og kateter.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering eller administration af lægemidlet

Dette lægemiddel indeholder en cytotoxisk bestanddel, der er kovalent bundet til det monoklonale antistof (se Regler for bortskaffelse og anden håndtering i pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Effusion og ødem

Der er rapporteret alvorlige tilfælde af effusion og ødem hos patienter behandlet med Zynlonta (se pkt. 4.8).

Patienter skal overvåges for nye eller forværrede tilfælde af ødem eller effusioner. Zynlonta skal afbrydes ved grad 2 eller højere ødem eller effusion, indtil toksiciteten bedres. Diagnostisk billeddannelse skal overvejes hos patienter, der udvikler symptomer på pleural effusion eller perikardiel effusion, såsom nye eller forværrede tilfælde af dyspnø, bryst smerter og/eller ascites, såsom hævelse i abdomen og oppustethed. Passende medicinsk behandling af ødem eller effusioner skal iværksættes (se pkt. 4.2). Hos patienter med forværret effusion eller ødem, som har tegn og symptomer på vægtøgning, svær hypotension, hypoalbuminæmi og/eller hæmokoncentration (ved forhøjet hæmoglobin/hæmatokrit osv.), bør kapillærlækage-syndrom overvejes og passende medicinsk behandling iværksættes.

Myelosuppression

Behandling med Zynlonta kan forårsage alvorlig eller svær myelosuppression, herunder neutropeni, trombocytopeni og anæmi (se pkt. 4.8).

Komplette blodcelletal skal overvåges før hver dosis af Zynlonta. Cytopenier kan kræve hyppigere laboratorieovervågning og/eller afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af Zynlonta. Profylaktisk administration af granulocytolonistimulerende faktor bør overvejes, hvis relevant (se pkt. 4.2).

Infektioner

Der er rapporteret dødelige og alvorlige infektioner, herunder opportunistiske infektioner og sepsis, hos patienter behandlet med Zynlonta (se pkt. 4.8).

Patienter skal overvåges for nye eller forværrede tegn eller symptomer, der svarer til infektion. Ved grad 3- eller 4-infektion skal Zynlonta afbrydes, indtil infektionen har fortaget sig (se pkt. 4.2).

Lysfølsomhed og kutane reaktioner

Der er rapporteret alvorlige kutane reaktioner hos patienter behandlet med Zynlonta. Der er i kliniske studier med Zynlonta blevet anvendt orale og topiske kortikosteroider og antipruritisk terapi til behandling af kutane reaktioner (se pkt. 4.8).

Patienter skal overvåges for nye eller forværrede kutane reaktioner, herunder lysfølsomhedsreaktioner. Zynlonta skal afbrydes ved svære (grad 3) kutane reaktioner, indtil de har fortaget sig (se pkt. 4.2). Patienter skal rådes til at minimere eller undgå eksponering for direkte naturligt eller kunstigt sollys, herunder eksponering gennem glasvinduer. Patienter skal instrueres i at beskytte huden mod eksponering for sollys ved at bære solbeskyttende tøj og/eller anvende solbeskyttelsesprodukter. Hvis der udvikles en hudreaktion eller udslæt, bør en dermatologisk konsultation overvejes (se pkt. 5.3).

Embryoføtal toksicitet

Zynlonta kan forårsage embryoføtal skade, når det administreres til en gravid kvinde, fordi det indeholder en genotoksisk forbindelse (SG3199), der påvirker aktivt delende celler.

Gravide kvinder skal informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen med Zynlonta og i 10 måneder efter den sidste dosis. Mænd med kvindelige partnere i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen med Zynlonta og i 7 måneder efter den sidste dosis (se pkt. 4.6).

Fertilitet

I non-kliniske studier var loncastuximab-tesirin forbundet med testikeltoksicitet og kan således muligvis svække reproduktionsevnen og fertiliteten hos mænd (se pkt. 5.3).

Polysorbater

Dette lægemiddel indeholder 0,4 mg polysorbat 20 pr. hætteglas, svarende til 0,2 mg/ml.

Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier hos mennesker for loncastuximab-tesirin, frit tesirin, SG3199 og relaterede metabolitter.

Der forventes ingen klinisk vigtige farmakokinetiske interaktioner (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Kvinder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen med loncastuximab-tesirin og i mindst 10 måneder efter den sidste dosis.

Mænd

På grund af den potentielle genotoksicitet skal mænd med kvindelige partnere i den fertile alder rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen med loncastuximab-tesirin og i mindst 7 måneder efter den sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af loncastuximab-tesirin til gravide kvinder. Der er ikke udført dyrereproduktionsforsøg med loncastuximab-tesirin. Zynlonta kan muligvis forårsage embryoføtal toksicitet, når det administreres til en gravid kvinde, fordi det indeholder en genotoksisk forbindelse (SG3199) og påvirker aktivt delende celler. Zynlonta bør ikke anvendes under graviditeten medmindre den potentielle fordel for kvinden opvejer den potentielle risiko for fosteret. Zynlonta bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Graviditetstest tilrådes før start på Zynlonta.

Amning

Der er ingen data vedrørende tilstedeværelse af loncastuximab-tesirin eller SG3199 i human mælk, virkninger på det ammede barn eller mælkeproduktionen. En risiko for ammende børn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med Zynlonta og i mindst 3 måneder efter den sidste dosis.

Fertilitet

På baggrund af resultater fra dyreforsøg kan loncastuximab-tesirin muligvis nedsætte fertiliteten hos mænd (se pkt. 5.3). Mænd, der behandles med dette lægemiddel, skal derfor tilrådes at overveje at få sædprøver præserveret og gemt før start på behandlingen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Zynlonta påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er imidlertid rapporteret træthed hos patienter, der tager loncastuximab-tesirin, hvilket bør tages i betragtning ved brug af motorkøretøj og betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De hyppigste rapporterede bivirkninger med loncastuximab-tesirin var forhøjet γ -glutamyltransferase (35,8 %), neutropeni (34,9 %), træthed (30,2 %), anæmi (28,8 %), trombocytopeni (28,4 %), kvalme (26,5 %), perifert ødem (23,3 %) og udslæt (20,0 %). De hyppigste svære bivirkninger ($\geq$ grad 3) var neutropeni (24,2 %), forhøjet γ -glutamyltransferase (17,2 %), trombocytopeni (15,8 %), anæmi (11,6 %) og infektioner (9,8 %).

De hyppigste alvorlige bivirkninger var febril neutropeni (3,3 %), abdominalsmerter, dyspnø og pleural effusion (1,9 % hver). Lungeinfektion blev identificeret som en bivirkning med dødeligt udfald (0,5 %).

De hyppigste bivirkninger, der førte til behandlingsafbrydelse, var forhøjet γ -glutamyltransferase (8,8 %), perifert ødem (2,8 %), trombocytopeni (1,9 %), pleural og perikardiel effusion (1,4 % hver).

Hyppigheden af dosismodifikation eller afbrydelse som følge af bivirkninger var 47,4 %. Den hyppigste bivirkning, der førte til dosisreduktion, var forhøjet γ -glutamyltransferase (3,3 %), og de hyppigste bivirkninger, der førte til dosisudsættelse, var forhøjet γ -glutamyltransferase (17,7 %), neutropeni (11,2 %) og trombocytopeni (7,9 %).

Skematisk oversigt over bivirkninger

Hyppighederne af bivirkninger er baseret på 215 patienter med recidiveret eller refraktært DLBCL, der fik Zynlonta alene som en intravenøs infusion ved den anbefalede startdosis (0,15 mg/kg) i to monoterapi studier, hvoraf 145 patienter deltog i det pivotale fase 2-studie ADCT-402-201 (LOTIS-2), og 70 patienter deltog i fase 1-studiet (ADCT-402-101). Disse patienter blev eksponeret for Zynlonta i et mediantidsrum på 45 dage (interval 1 til 569 dage).

Medmindre andet er anført, er hyppighederne af bivirkninger baseret på hyppigheder af uønskede hændelser af alle årsager i de kliniske studier, hvor en del af omstændighederne vedrørende en bivirkning kan have andre årsager end lægemidlet, såsom sygdommen, andre lægemidler eller ikke-relaterede årsager.

Bivirkninger præsenteres i henhold til MedDRA-systemorganklassen (SOC) og klassificeres efter hyppighed som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkninger anført efter faldende sværhedsgrad med de mest alvorlige øverst.

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret for Zynlonta hos voksne patienter med recidiveret eller refraktært DLBCL

MedDRA-SOC	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt ^d
Infektioner og parasitære sygdomme		Pneumoni ^a (indbefatter lungeinfektion) Infektion i de øvre luftveje Sepsis Infektion i de nedre luftveje		
Blod og lymfesystem	Anæmi Neutropeni Trombocytopeni	Febril neutropeni		
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Væskeretention	Væskeophobning	
Nervesystemet		Letargi		
Hjerte		Perikardiel effusion	Pericarditis	
Luftveje, thorax og mediastinum	Pleural effusion Dyspnø ^b			

MedDRA-SOC	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt ^d
Mave-tarm-kanalen	Abdominalsmerter ^c Diarré Kvalme Opkastning Konstipation	Ascites		
Hud og subkutane væv	Udslæt Pruritus Erytem	Bulløs dermatitis Lysfølsomhedsreaktion Hævelse i ansigtet Makulopapuløst udslæt Pruritisk udslæt Hyperpigmentering af huden	Pustuløst udslæt	Telangiectasi Blister Vesikulært udslæt Kutan kollagenøs vaskulopati
Knogler, led, muskler og bindevæv		Nakkesmerter Ekstremitetssmerter Rygsmerte Muskuloskeletale smerter Myalgi Muskuloskeletale brystsmerte	Muskuloskeletalt ubehag Ubehag i lemmer	
Almene symptomer og reaktioner på administrationssstedet	Perifert ødem Træthed	Ansigtødem Asteni Perifer hævelse Hævelse Ikke-hjerterelaterede brystsmerte	Generaliseret ødem Ødem	
Undersøgelser	Forhøjet γ -glutamyltransferase Forhøjet aspartataminotransferase Forhøjet alaninaminotransferase Forhøjet alkalisk phosphatase i blodet			

^a Grad 5-forbundne bivirkninger

^b Dyspnø indbefatter dyspnø og anstrengelsesdyspnø

^c Abdominalsmerter indbefatter abdominalsmerter, abdominalgener, nedre abdominalsmerter og øvre abdominalsmerter

^d Disse bivirkninger er blevet identificeret fra indberetninger efter markedsføring for Zynlonta. Da disse bivirkninger er indberettet frivilligt fra en population af uvis størrelse, er det ikke altid muligt på pålidelig vis at estimere deres hyppighed eller fastslå en kausal sammenhæng med lægemiddeleksponering.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Effusion og ødem

Alvorlige tilfælde af effusion og ødem er forekommet hos patienter behandlet med Zynlonta. Grad ≥ 3 ødem og effusion forekom hos 5,6 % af patienterne. Grad 3 eller 4 perikardiel effusion forekom hos 1,4 % af patienterne. Grad 3 pleural effusion forekom hos 2,8 %, grad 3 perifert ødem og ascites hos

1,4 % hver og grad 3 perifer hævelse hos 0,5 % af patienterne (se pkt. 4.4). Effusion og ødem førte til seponering af behandling hos 5,1 % af patienterne. Der var ingen dødelige hændelser af effusion eller ødem. Mediantiden til start af grad ≥ 3 effusion og ødem var henholdsvis 115 dage og 101 dage (se pkt. 4.4).

Myelosuppression

Behandling med Zynlonta kan forårsage svær myelosuppression. Grad 3 eller 4 neutropeni forekom hos 24,2 %, grad 3 eller 4 trombocytopeni hos 15,8 % og grad 3 eller 4 anæmi hos 11,6 % af patienterne. Febril neutropeni forekom hos 3,3 % af patienterne (se pkt. 4.4). Trombocytopeni og neutropeni førte til seponering af behandling hos henholdsvis 1,9 % og 0,5 % af patienterne. Ingen patienter seponerede behandling som følge af anæmi (se pkt. 4.4). Mediantiden til start af grad 3 eller 4 neutropeni, trombocytopeni og anæmi var henholdsvis 36,0 dage, 28,5 dage og 22,0 dage (se pkt. 4.4).

Infektioner

Dødelige og alvorlige infektioner, herunder opportunistiske infektioner og sepsis, forekom hos patienter behandlet med Zynlonta. Grad ≥ 3 infektioner forekom hos 9,8 % af patienterne med en forbundet dødelig infektion hos 0,5 % af patienterne (se pkt. 4.4). Infektioner førte til seponering af behandling hos 0,9 % af patienterne.

Kutane reaktioner

Svære kutane reaktioner forekom hos patienter behandlet med Zynlonta. Grad 3 kutane reaktioner forekom hos 3,7 % og indbefattede lysfølsomhedsreaktion (1,4 %), udslæt (0,9 %), pustuløst udslæt (0,5 %), makulopapuløst udslæt (0,5 %) og erytem (0,5 %) (se pkt. 4.4). Der var ingen grad 4 eller grad 5 kutane reaktioner. Tre (3) patienter (1,4 %) seponerede Zynlonta som følge af grad 1-2 kutane reaktioner, og ingen patienter seponerede Zynlonta som følge af en svær kutan reaktion. Mediantiden til start af grad 3 lysfølsomhedsreaktioner var 32,0 dage og var for grad 3 kutane, ikke-lysfølsomhedsreaktioner 56,0 dage (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret alvorlige kutane reaktioner hos patienter behandlet med Zynlonta. Der er i kliniske studier med Zynlonta blevet anvendt orale og topiske kortikosteroider og antipruritisk terapi til behandling af kutane reaktioner (se pkt. 4.4).

Leverfunktionstests

Abnorme leverfunktionstests af sværhedsgrad ≥ 3 forekom hos 19,5 % af patienterne med grad 3 eller 4 forhøjet γ -glutamyltransferase (GGT) hos 17,2 % af patienterne. Forhøjet GGT resulterede i dosisudsættelse, dosisreduktion og behandlingsseponering hos henholdsvis 17,7 %, 3,3 % og 8,8 % af patienterne. Grad 3 forhøjet alaninaminotransferase forekom hos 2,8 %, forhøjet alkalisk phosphatase i blodet hos 1,4 % og forhøjet aspartataminotransferase hos 0,9 % af patienterne. Forhøjet bilirubin i blodet blev observeret hos 2,8 % af patienterne, hvor grad 3 forekom hos 1,4 % af patienterne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Der skal iværksættes symptomatisk behandling og standardstøtteforanstaltninger til håndtering af eventuel observeret toksicitet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske og immunmodulerende midler, antineoplastiske midler, monoclonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater, andre monoclonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater, ATC-kode: L01FX22

Virkningsmekanisme

Loncastuximab-tesirin er et antistof-lægemiddel-konjugat (ADC) målrettet CD19. Den monoclonale IgG1-kappa-antistofbestanddel binder til human CD19, et transmembranprotein, der udtrykkes på overfladen af celler af B-linjeafstamning. Den lille molekylebestanddel er SG3199, en PBD-dimer og et alkyleringsmiddel.

Ved binding til CD19 internaliseres loncastuximab-tesirin, efterfulgt af frigørelse af SG3199 ved proteolytisk spaltning. Det frigjorte SG3199 binder til den lille rille i DNA'et og danner stærkt cytotoxiske krydsbindinger mellem DNA-strengene, hvilket efterfølgende inducerer celledød.

Farmakodynamisk virkning

Højere eksponering af loncastuximab-tesirin i cyklus 1 var forbundet med højere virkning over dosisintervallet 0,015-0,2 mg/kg (0,1 til 1,33 gange den maksimale anbefalede dosis). Højere eksponering af loncastuximab-tesirin i cyklus 1 var forbundet med højere forekomst af nogle grad ≥ 2 -bivirkninger, herunder hud- og neglreaktioner, abnorme leverfunktionstests og forhøjet γ -glutamyltransferase.

Kardiel elektrofysiologi

Ved den maksimalt anbefalede terapeutiske dosis på 0,15 mg/kg i cyklus 1 og cyklus 2 forårsager loncastuximab-tesirin ikke store gennemsnitlige forlængelser (dvs. >20 msec) af QTc-intervallet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virningen af Zynlonta blev evalueret i ADCT-402-201 (LOTIS-2), et åbent studie med en enkelt arm hos 145 voksne patienter med recidiveret eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) efter mindst 2 forudgående systemiske regimer. Studiet udelukkede patienter med udbredt sygdom (defineret som en hvilken som helst tumor ≥ 10 cm i den længste retning) som følge af lavere responsrate og aktivt lymfom i centralnervesystemet. Patienterne fik Zynlonta 0,15 mg/kg hver 3. uge i 2 cykler, herefter 0,075 mg/kg hver 3. uge i efterfølgende cykler. Patienterne fik behandling i 1 år eller længere, hvis de havde klinisk fordel deraf, eller indtil progressiv sygdom eller uacceptabel toksicitet.

Blandt de 145 patienter, der fik Zynlonta, var medianantallet af cykler 3 (interval 1 til 26), idet 60 % fik tre eller flere cykler, og 34 % fik fem eller flere cykler. Tolv (12) patienter fik stamcelletransplantation umiddelbart efter behandling med Zynlonta.

Af de indrullerede 145 patienter var medianalderen 66 år (interval 23 til 94), idet 14 % var 75 år eller ældre, 59 % var mænd, og 94 % havde en ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)-funktionsstatus på 0 til 1. Race var rapporteret hos 97 % af patienterne. Af disse patienter var 90 % hvide, 3 % var sorte, og 2 % var asiater. Diagnosen var DLBCL ikke yderligere specificeret (NOS) hos 88 % (herunder 20 % med DLBCL med udspring fra lymfom af lav grad) og *high-grade* B-cellelymfom hos 7 %. Medianantallet af forudgående terapier var 3 (interval 2 til 7). 43 % af patienterne fik 2 forudgående terapier, mens 24 % fik 3 forudgående terapier, og 32 % fik mere end 3 forudgående terapier. 63 % af patienterne havde refraktær sygdom, 17 % med forudgående stamcelletransplantation og 9 % med forudgående kimær antigenreceptor (CAR)-T-celleterapi.

Virkning blev evalueret på baggrund af samlet responsrate (ORR) vurderet af en uafhængig evalueringskomité (IRC) ved anvendelse af Lugano 2014-kriterier (tabel 3). Den mediane opfølgningstid var 7,8 måneder (interval 0,3 til 31).

Tabel 3: Virkningsresultater hos patienter med recidiveret eller refraktært DLBCL

Virkningsparameter	Zynlonta N = 145
Samlet responsrate ifølge IRC ^a , (95 % CI)	48,3 % (39,9; 56,7)
Komplet responsrate (95 % CI)	24,8 % (18,0; 32,7)
Mediantid til respons (interval), måneder	1,3 (1,1; 8,1)
Varighed af samlet respons	N = 70
Median (95 % CI), måneder	13,4 (6,9; NE)
CI = konfidensinterval, NE = ikke estimerbar	
^a IRC = uafhængig evalueringskomité ved anvendelse af Lugano 2014-kriterier	

Immunogenicitet

I lighed med alle terapeutiske proteiner er der en mulighed for en immunrespons hos patienter behandlet med loncastuximab-tesirin. I ADCT-402-201 (LOTIS-2) testede 0 ud af 134 patienter positiv for antistoffer mod loncastuximab-tesirin efter behandling.

Ældre population

Ud af de 145 patienter med storcellet B-cellelymfom, der fik Zynlonta i ADCT-402-201 (LOTIS-2)-studiet, var 55 % 65 år eller ældre. Der blev ikke observeret nogen generelle forskelle i sikkerhed eller virkning mellem disse patienter og yngre patienter.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Zynlonta i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af B-celle non-Hodgkins lymfom (B-NHL) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Godkendt under ”betingede omstændigheder”

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Eksponeringen af loncastuximab-tesirin ved den godkendte anbefalede dosis i cyklus 2 og ved *steady-state* er vist i tabel 4. *Steady-state*-C_{max} for loncastuximab-tesirin var 39,0 % lavere end C_{max} efter den anden dosis. Tidsrummet til opnåelse af *steady-state* var ca. 15 uger.

Tabel 4: Parametre for loncastuximab-tesirin-eksponering

Tid	C _{max} (ng/ml)	AUC _{tau} (ng • dag/ml)
Cyklus 2	2 795 (36,4 %)	22 082 (46,0 %)
<i>Steady-state</i>	1 705 (31,6 %)	16 265 (34,9 %)

C_{max} = Maksimal forventet serumkoncentration, AUC_{tau} = Areal under kurve over dosisinterval.
Data præsenteret som geometrisk gennemsnit og variationskoefficient (%CV)

Absorption

Zynlonta administreres som en intravenøs infusion. Der er ikke udført studier med andre administrationsveje.

Fordeling

Det geometriske gennemsnit (CV%) af loncastuximab-tesirins fordelingsvolumen var 7,14 (22,9 %) l.

In vitro-studier

SG3199 er et substrat for P-glycoprotein (P-gp), men ikke et substrat for brystcancerresistensprotein (BCRP), organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3 eller organisk kation-transporter (OCT)1.

SG3199 hæmmer ikke P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, organisk anion-transporter (OAT)1, OAT3, OCT2, OCT1, multi-antimikrobielt ekstrusionsprotein (MATE)1, MATE2-K eller galdehyd-eksportpumpe (BSEP) ved klinisk relevante ukonjugerede SG3199-koncentrationer.

Metabolisme/biotransformation

Den monoklonale antistofdel af loncastuximab-tesirin forventes at blive metaboliseret til små peptider ad kataboliske veje. Det lille molekyle cytotoxin, SG3199, metaboliseres af CYP3A4/5 *in vitro*.

In vitro-studier

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

Elimination

Det geometriske gennemsnit (CV%) af clearance af loncastuximab-tesirin faldt over tid fra 0,34 l/dag (53,2 %) efter en enkelt dosis til 0,26 l/dag (37,2 %) ved *steady-state*. Den gennemsnitlige (standardafvigelse) halveringstid for loncastuximab-tesirin var 15,8 (6,26) dage i cyklus 1 og 20,5 (5,72) dage ved *steady-state*.

Udskillelse

De primære udskillelsesveje for SG3199 er ikke blevet undersøgt hos mennesker. Data indsamlet i en dyremodel (rotte) viser minimal udskillelse via nyrene. Der foreligger ingen kliniske data.

Specifikke populationer

Der er ikke observeret klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for loncastuximab-tesirin baseret på alder (20-94 år), køn, race (hvid vs. sort), kropsvægt (42,1 til 160,5 kg), ECOG-status (0 til 2) eller let til moderat nedsat nyrefunktion (ClCr 30 til < 90 ml/min ved anvendelse af Cockcroft-Gault-ligningen).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Clearance af loncastuximab-tesirin hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (ClCr 30 til < 90 ml/min ved anvendelse af Cockcroft-Gault-ligningen) var ikke signifikant forskellig fra patienter med normal nyrefunktion.

For SG3199 viser data indsamlet i en dyremodel (rotte) minimal udskillelse via nyrene. Der foreligger ingen kliniske data.

Patienter med nedsat leverfunktion

Let nedsat leverfunktion (total bilirubin $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN eller total bilirubin > 1 til $1,5 \times$ ULN og en hvilken som helst ASAT) kan muligvis øge eksponeringen af ukonjugeret SG3199, der var imidlertid ingen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken for loncastuximab-tesirin.

Zynlonta er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (total bilirubin $> 1,5 \times$ ULN og en hvilken som helst ASAT).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med loncastuximab-tesirin eller SG3199.

Genotoksicitet

SG3199 var genotoksisk i en *in vitro*-mikronukleustest og en kromosomafvigelsesanalyse ved anvendelse af humane lymfocytter ved hjælp af en klastogen mekanisme. Disse resultater er overensstemmende med den farmakologiske virkning af SG3199 som et kovalent DNA-krydsbindingsmiddel. Resultater af en bakteriel reversmutationsanalyse (Ames-test) var ubrugelige som følge af cytotoxicitet.

Reproduktionstoksicitet

Der er ikke udført dedikerede dyreforsøg til bestemmelse af reproduktionstoksicitet med loncastuximab-tesirin.

Den cytotoxiske bestanddel af Zynlonta, SG3199, krydsbinder imidlertid DNA, er genotoksisk og er toksisk for hurtigt delende celler, hvilket tyder på, at det har potentiale til at forårsage embryoføtal toksicitet.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med loncastuximab-tesirin.

Resultater fra toksicitetsforsøg med gentagne doser med intravenøs administration af loncastuximab-tesirin hos cynomolgus-aber indikerer potentiale for nedsat reproduktionsevne og fertilitet hos handyr. Administration af loncastuximab-tesirin til cynomolgus-aber hver 3. uge ved 0,6 mg/kg med i alt 2 doser eller hver 3. uge ved 0,3 mg/kg i 13 uger med i alt 5 doser resulterede i negative fund, der indbefattede nedsat vægt og/eller størrelse af testes og epididymis, atrofi af seminiferøse tubuli, kimcelledegeneration og/eller reduceret epididymal spermindhold. Dosen på 0,3 mg/kg hos dyr resulterer i en eksponering (AUC), der er ca. 3 gange eksponeringen ved den maksimale anbefalede humane dosis [MRHD] på 0,15 mg/kg. Fundene var ikke reversible ved afslutningen af restitutionperioden på 12 uger efter 4 eller 13 ugers dosering.

Toksiciteter

I toksicitetsforsøg med gentagne doser hos cynomolgus-aber var intravenøs administration af loncastuximab-tesirin forbundet med renal toksicitet, herunder forhøjet nyrevægt og nefropati med variabel reversibel inflammation og fibrose.

Sorte hudpletter, der potentielt var forbundet med fototoksicitet, blev observeret hos cynomolgus-aber, og de var stadig til stede efter en 12 ugers behandlingsfri periode.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-histidin
L-histidinmonohydrochlorid
Polysorbat 20 (E 432)
Saccharose

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med eller administreres som en infusion med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

6 år

Rekonstitueret opløsning

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerede opløsning anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold før anvendelse brugerens ansvar og bør være højst 4 timer på køl (2 °C-8 °C) eller 4 timer ved stuetemperatur (20 °C-25 °C), medmindre rekonstitution har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Kemisk og fysisk brugsstabilitet af den rekonstituerede opløsning er blevet vist i op til 4 timer på køl (2 °C-8 °C) eller 4 timer ved stuetemperatur (20 °C-25 °C).

Fortyndet opløsning

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør den klargjorte opløsning til infusion anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold før anvendelse brugerens ansvar og bør være højst 24 timer på køl (2 °C-8 °C) eller 8 timer ved stuetemperatur (20 °C-25 °C), medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Kemisk og fysisk brugsstabilitet af den klargjorte opløsning til infusion er blevet vist i op til 24 timer ved stuetemperatur (20 °C-25 °C).

Anvend ikke lægemidlet, hvis opbevaringsforholdene overstiger grænserne.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas (klart type 1-glas) lukket med en prop (fluorpolymerbelagt gummi) med en aluminiumsforsegling med plast-afrivningshætte indeholdende 10 mg loncastuximab-tesirin.
Pakningsstørrelse på ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generelle forholdsregler

Zynlonta indeholder en cytotoxisk bestanddel og skal administreres under overvågning af en læge med erfaring i anvendelse af cytotoxiske midler. Der skal anvendes procedurer til korrekt håndtering og bortskaffelse af antineoplastiske og cytotoxiske lægemidler.

Korrekt aseptisk teknik skal følges under hele håndteringen af dette lægemiddel.

Det rekonstituerede produkt indeholder intet konserveringsmiddel og er kun beregnet som en enkeltdosis.

Zynlonta skal rekonstitueres ved anvendelse af sterilt vand til injektionsvæsker og fortyndes i en intravenøs infusionspose, der indeholder 5 % glucose, før administration.

Det gælder for både den rekonstituerede opløsning og den fortyndede opløsning til infusion, at de ikke må nedfryses eller udsættes for direkte sollys.

Dosisberegning

Beregn den samlede dosis (mg), der skal administreres, på basis af patientens vægt og den ordinerede dosis (se pkt. 4.2).

- Der kan være brug for mere end ét hætteglas for at opnå den beregnede dosis.

Rekonstitution af pulver til koncentrat

- Rekonstituér hvert hætteglas med pulver til koncentrat ved anvendelse af 2,2 ml sterilt vand til injektionsvæsker med vandstrømmen rettet mod indersidevæggen af hætteglasset til opnåelse af en slutkoncentration på 5 mg/ml.
- Hvirvl hætteglasset forsigtigt rundt, indtil pulveret er helt opløst. Må ikke rystes.
- Inspicér den rekonstituerede opløsning for partikler og misfarvning. Opløsningen skal fremstå klar til let opaliserende, farveløs til lysegul. Må ikke anvendes, hvis den rekonstituerede opløsning er misfarvet, er grumset eller indeholder synlige partikler.
- Kassér ubrugte hætteglas efter rekonstitution, hvis den anbefalede opbevaringstid er overskredet.

Fortynding i intravenøs infusionspose

- Træk det nødvendige volumen af rekonstitueret opløsning op af hætteglasset ved anvendelse af en steril sprøjte. Kassér en eventuelt ubrugt del, der er tilbage i hætteglasset.
- Tilsæt det beregnede dosisevolumen af Zynlonta rekonstitueret opløsning i en 50 ml intravenøs infusionspose med **5 % glucose**.
- Bland forsigtigt den intravenøse infusionspose ved langsomt at vende posen op og ned. Må ikke rystes.
- Der er ikke observeret nogen uforlideligheder mellem Zynlonta og intravenøse infusionsposer med produktkontaktmaterialer af polyvinylchlorid (PVC), polyolefin (PO) og PAB (copolymer af ethylen og propylen).
- Zynlonta skal administreres ved anvendelse af en dedikeret infusionslinje udstyret med et sterilt, ikke-pyrogen, lavproteinbindende indbygget eller tilføjet filter (0,2 eller 0,22 µm porestørrelse) og kateter.

Bortskaffelse

Zynlonta er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1695/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. december 2022
Dato for seneste fornyelse: 24. oktober 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af Zynlonta i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen være enig med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af materialet til fototoksicitetsminimering, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

Formålet med et yderligere risikominimeringsmateriale er at reducere risikoen for lysfølsomhedsreaktioner.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at følgende risikominimeringsmateriale udleveres til alle sundhedspersoner, der forventes at ordinere Zynlonta, og alle patienter, der forventes at anvende Zynlonta, i hvert medlemsland, hvor Zynlonta markedsføres:

- Patientkort
 - Patientkort udleveres til læger, der ordinerer Zynlonta, til distribution til patienter, der får Zynlonta (loncastuximab-tesirin) mod recidiveret eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) eller high-grade B-cellelymfom (HGBL)
 - Dette kort skal patienten altid have på sig, og det indeholder følgende vigtige nøglesikkerhedsoplysninger til patienten:
 - Zynlonta-behandling kan øge risikoen for lysfølsomhedsreaktioner hos patienter
 - Tegn og symptomer på lysfølsomhedsreaktioner
 - Instruktioner om at undgå eksponering for direkte og indirekte sollys og at kontakte en sundhedsperson ved forekomst af hududslæt
 - En advarselsbesked, om at patienten anvender Zynlonta, til sundhedspersoner, der behandler patienten på et hvilket som helst tidspunkt, herunder i nødsituationer.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte virkningen og sikkerheden af loncastuximab-tesirin ved behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og high-grade B-cellelymfom (HGBL) efter to eller flere forløb med systemisk terapi skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge de resultater fra studie ADCT-402-311 (LOTIS-5), et fase 3-studie til sammensligning af loncastuximab-tesirin kombineret med rituximab (Lonca-R) versus immunkemoterapi hos patienter med recidiveret eller refraktært DLBCL.	4. kvartal 2027

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zynlonta 10 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
loncastuximab-tesirin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 10 mg loncastuximab-tesirin.
Efter rekonstitution indeholder hver ml 5 mg loncastuximab-tesirin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Liste over hjælpestoffer: L-histidin, L-histidinmonohydrochlorid, polysorbat 20 (E 432), saccharose
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk
Må ikke rystes.

8. UDLØBSDATO

Anv. inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1695/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Zynlonta 10 mg pulver til koncentrat
loncastuximab-tesirin
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

I.v. efter rekonstitution og fortynding

3. UDLØBSDATO

Anv. inden

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 mg

6. ANDET

Cytotoksisk

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Zynlonta 10 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning loncastuximab-tesirin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Zynlonta
3. Sådan gives Zynlonta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zynlonta er en cancermedicin, der indeholder det aktive stof loncastuximab-tesirin.

Zynlonta anvendes til behandling af voksne med en bestemt type cancer kaldet **diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)**, hvor canceren:

- er vendt tilbage (recidiveret) efter to eller flere behandlinger eller
- ikke reagerede på tidligere behandling (refraktær).

Diffust storcellet B-cellelymfom er en cancer, der udvikles fra en type hvide blodlegemer, der kaldes B-lymfocytter (kaldes også B-celler).

Tal med din læge eller sygeplejerske, hvis du har spørgsmål om, hvordan Zynlonta virker, eller hvorfor denne medicin er blevet ordineret til dig.

Sådan virker Zynlonta

Loncastuximab-tesirin består af 2 dele, et antistof (en type protein, der er designet til at genkende og binde til et specifikt mål) og et cytotoxisk middel (et lægemiddel, der er i stand til at dræbe celler, herunder cancerceller). Antistoffet i dette lægemiddel er designet til at binde til CD19, et protein, der findes på overfladen af B-celler. Når antistoffet binder til disse celler, herunder cancercellerne, trænger lægemidlet ind i cellerne og dræber dem.

2. Det skal du vide, før du får Zynlonta

Du må ikke få Zynlonta, hvis du er **allergisk** over for **loncastuximab-tesirin** eller et af de øvrige **indholdsstoffer** i Zynlonta (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Zynlonta, hvis du:

- har en **aktiv infektion** eller har haft én for nylig
- har **leverproblemer**. Symptomer kan indbefatte gulfarvning af huden og det hvide i øjnene (gulsot). Lægen vil overvåge dig for bivirkninger under behandlingen
- er **gravid eller planlægger at blive gravid**. Zynlonta kan skade dit ufødte barn (se punktet "Graviditet, amning og frugtbarhed" for yderligere oplysninger).

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du har en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger.

Infektioner

Alvorlige infektioner, herunder infektioner, der kan forårsage død, er forekommet hos personer behandlet med Zynlonta. **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du har nye eller forværrede tegn eller symptomer på infektion, der er angivet i punkt 4 under "Alvorlige bivirkninger".**

Væskeophobning

Din krop kan muligvis holde på for meget væske under behandling med Zynlonta. Det kan være alvorligt. **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du har tegn eller symptomer på væskeophobning, som er angivet i punkt 4 under "Alvorlige bivirkninger".** Lægen vil give dig en passende behandling mod væskeophobning. Hvis du har en alvorlig hævelse, kan lægen standse behandlingen, indtil hævelsen har fortaget sig.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du pludselig tager på i vægt under behandlingen med Zynlonta, får ny eller forværret hævelse i ansigt, lemmer eller led (ødem) eller svimmelhed (et symptom på lavt blodtryk). Disse kan være symptomer på en tilstand kaldet kapillærlækage-syndrom, som får blod til at lække fra de små blodkar ind i kroppen.

Lave blodcelletal (blodplader, røde blodlegemer og hvide blodlegemer)

Lave niveauer af visse blodceller (lave blodcelletal) kan være alvorlige eller svære. Lægen eller sygeplejersken vil overvåge dine blodcelletal under behandlingen med Zynlonta. **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får tegn og symptomer på infektion, som er angivet i punkt 4 under "Alvorlige bivirkninger".** Din infektion kan muligvis skyldes lave blodcelletal.

Hudreaktioner

Alvorlige hudreaktioner er forekommet hos personer behandlet med Zynlonta. Eksponering for sollys (herunder gennem glas eller bilvinduer) kan forårsage kraftig solforbrænding. Det er vigtigt at bruge solcreme og passende beklædning for at sikre, at du ikke bliver forbrændt. **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nye eller forværrede svære hudreaktioner.** Tegn og symptomer er angivet i punkt 4 under "Bivirkninger".

Børn og unge

Dette lægemiddel bør ikke gives til børn eller unge under 18 år, da der ikke foreligger oplysninger om dets brug i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Zynlonta

Fortæl lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at **tage anden medicin.**

Prævention (mænd og kvinder)

Kvinder, der kan blive gravide, skal bruge sikker prævention under behandling med Zynlonta og i 10 måneder efter den sidste dosis.

Mænd med partnere, der kan blive gravide, skal bruge sikker prævention under behandling med Zynlonta og i 7 måneder efter den sidste dosis. Tal med din læge om sikker prævention.

Graviditet

Du skal undgå at blive gravid, hvis du tager dette lægemiddel. **Fortæl det straks til lægen**, hvis du bliver gravid eller har mistanke om, at du er gravid, under behandling med Zynlonta. Lægen vil muligvis lave en graviditetstest før start på behandling med Zynlonta.

Amning

Du må ikke amme under behandlingen og i 3 måneder efter den sidste dosis. Det vides ikke, om Zynlonta udskilles i modermælk.

Fertilitet

Zynlonta **kan muligvis forårsage fertilitetsproblemer hos mænd**, som kan påvirke deres evne til at gøre en kvinde gravid. Du kan få rådgivning om, hvordan sæd kan opbevares før start på behandling. Tal med lægen, hvis du har brug for flere oplysninger.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zynlonta påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du får infusionsforbundne reaktioner, eller hvis du føler dig træt, svag eller svimmel (se punkt 4), må du ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene værktøj eller maskiner, før du har fået det bedre. Se punkt 4 for flere oplysninger om bivirkninger.

Zynlonta indeholder polysorbater

Dette lægemiddel indeholder 0,4 mg polysorbat 20 pr. hætteglas, svarende til 0,2 mg/ml. Polysorbat(er) kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan gives Zynlonta

Zynlonta gives under overvågning af en læge med erfaring i at give sådanne behandlinger. Det indgives **i en vene** som et drop (en infusion) **over et tidsrum på 30 minutter**.

Dosen af dette lægemiddel afhænger af din kropsvægt. Den sædvanlige startdosis er 0,15 mg for hvert kg kropsvægt.

Tabellen nedenfor viser den anbefalede dosis i hver behandlingscyklus.

Anbefalet dosis	Cyklus
0,15 mg pr. kg hver 21. dag	1. cyklus
0,15 mg pr. kg hver 21. dag	2. cyklus
0,075 mg pr. kg hver 21. dag	3. cyklus og derefter

Lægen kan sænke din dosis, hvis du oplever alvorlige bivirkninger.

Indtagelse af dexamethason sammen med Zynlonta

Under din behandling med Zynlonta vil du også få et andet lægemiddel kaldet dexamethason, der skal hjælpe med at reducere bivirkningerne som følge af behandlingen.

Du vil få 4 mg dexamethason enten via munden eller i en vene to gange om dagen i tre dage med start dagen før, du får Zynlonta-behandling.

Hvis du ikke får dexamethason dagen før din behandling, skal det gives mindst 2 timer før, Zynlonta gives.

Så ofte vil du få Zynlonta

Zynlonta gives sædvanligvis hver 3. uge (på dag 1 af en 21 dages-cyklus).

- Lægen vil give dig medicin før hver infusion for at reducere risikoen for bivirkninger.
- Lægen kan standse din behandling, udsætte din behandling eller ændre din dosis af Zynlonta, hvis du får svære bivirkninger (se punkt 4 "Bivirkninger").

- Lægen vil tage regelmæssige blodprøver for at kontrollere for bivirkninger af Zynlonta.
- Lægen vil beslutte, hvor mange behandlingscyklusser, du har brug for.

Hvis du har fået for meget Zynlonta

Da du får infusionen af lægen eller en anden passende uddannet person, er en overdosis usandsynlig. Hvis du utilsigtet får for meget medicin, vil lægen overvåge dig og give dig yderligere behandling efter behov.

Hvis du misser en dosis af Zynlonta

Hvis du misser en dosis af Zynlonta, skal den gives så hurtigt som muligt. Det kan være nødvendigt at ændre tidspunktet for, hvornår du skal have den næste planlagte dosis, for at sikre, at den gives 21 dage efter den missede dosis. 21 dages-intervallet mellem doser skal opretholdes.

Hvis du holder op med at få Zynlonta

Du bør ikke stoppe behandlingen før tid uden at tale med lægen først.

Behandling mod lymfom med Zynlonta kræver sædvanligvis et antal infusioner. Antallet af infusioner, du vil få, afhænger af, hvordan du reagerer på behandlingen. Du skal derfor, også selvom du observerer, at dine symptomer bedres, fortsætte med Zynlonta, indtil lægen beslutter, at din medicin skal stoppes. Hvis behandlingen stoppes for tidligt, kan dine symptomer vende tilbage.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger er rapporteret med dette lægemiddel:

Alvorlige bivirkninger

Infektioner

Alvorlige infektioner, herunder infektioner, der kan forårsage død, er forekommet hos personer behandlet med Zynlonta. **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken**, hvis du bemærker et eller flere af følgende tegn og symptomer:

- feber
- kulderystelser
- influenzalignende symptomer (hoste, træthed eller svaghed og ondt i kroppen)
- kraftig hovedpine
- snitsår eller skrammer, der er røde, varme, hævede eller smertefulde

Væskeophobning

Din krop kan muligvis holde på for meget væske under behandling med Zynlonta. Dette kan være alvorligt. Du kan få væskeophobning i forskellige dele af kroppen, herunder dine hænder, dine fødder (meget almindelig) og din mave (almindelig) eller omkring de indre organer, såsom dit hjerte (almindelig) og dine lunger (meget almindelig).

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker et eller flere af følgende tegn og symptomer:

- brystmerter (almindelig)
- vejtrækningsbesvær (meget almindelig)
- hævelse i en hvilken som helst del af kroppen (meget almindelig)

Lave blodceller

Lave blodceller (meget almindelig) kan være alvorlige eller svære. Lægen eller sygeplejersken vil overvåge dine blodtal under behandling med Zynlonta. **Fortæl det straks til lægen eller**

sygeplejersken, hvis du bemærker blå mærker eller blødning eller et eller flere af tegnene og symptomerne på infektioner ovenfor.

Hudreaktioner

Hudreaktioner (almindelig) er forekommet hos personer behandlet med Zynlonta. Nogle af disse kan være alvorlige. **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken**, hvis du får nye eller forværrede svære hudreaktioner, herunder:

- følsomhed for sollys, herunder solskoldningslignende reaktioner, såsom hudafskalning og irritation, efter eksponering for lys
- kløende udslæt
- blæredannelse på huden
- mørkere hudpletter
- irritation, hævelse, smerter og/eller hudskade ved injektionsstedet.

Andre bivirkninger

Fortæl lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- træthed og bleg hud
- unormale blodprøver, der viser:
 - o lave niveauer af neutrofiler, en type hvide blodlegemer, der bekæmper infektion, undertiden med feber
 - o lave blodpladetal, som kan medføre blødning og blå mærker
 - o leverproblemer
- manglende appetit
- kvalme eller opkastning
- diarré
- mavesmerter
- forstoppelse
- rødme af huden
- udslæt
- kløe.

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- infektion i lungerne, herunder bronkitis eller lungebetændelse
- svær infektion i hele kroppen (sepsis)
- næse- og halsinfektion
- udslæt kendetegnet ved et fladt, rødt område på huden, der er dækket med små knopper
- muskelsmerter
- ledsmerter
- ryg- og nakkesmerter
- smerter i arme og ben
- mangel på energi.

Ikke almindelig: kan forekomme hos mindre end 1 ud af 100 personer

- pusfyldte knopper på huden
- ubehag i lemmerne
- ubehag i muskler og knogler
- inflammation i membranen omkring hjertet.

Ikke kendt: hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- blodsprængninger (sprængte blodkar tæt på hudoverfladen)
- blister
- udslæt, der består af små væskefyldte blister.
- små røde eller lilla pletter, der dukker op på huden, ofte først på benene, og som langsomt kan sprede sig til andre dele af kroppen, som regel uden nogen tilhørende smerter, kløe eller hævelse (kutan kollagenøs vaskulopati).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Zynlonta vil blive opbevaret af lægen og apotekspersonalet på hospitalet eller klinikken, hvor du behandles.

Lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken er ansvarlig for korrekt opbevaring af dette lægemiddel og bortskaffelse af eventuelt ubrugt lægemiddel. Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglasset efter anv. inden. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Det gælder for både den rekonstituerede opløsning og den fortyndede opløsning til infusion, at de ikke må nedfryses eller udsættes for direkte sollys.

Zynlonta er et cytotoxisk lægemiddel. Passende særlige procedurer til håndtering og bortskaffelse skal følges.

Lægen eller apotekspersonalet er ansvarlig for korrekt bortskaffelse af eventuelt ubrugt Zynlonta. Disse forholdsregler vil medvirke til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zynlonta indeholder:

- **Aktivt stof:** loncastuximab-tesirin. Hvert hætteglas indeholder 10 mg loncastuximab-tesirin. Efter rekonstitution indeholder hver ml 5 mg loncastuximab-tesirin.
- **Øvrige indholdsstoffer:** L-histidin, L-histidinmonohydrochlorid, polysorbat 20 (E 432), saccharose (se afsnit 2 “Zynlonta indeholder polysorbater”).

Udseende og pakningsstørrelser

Dette lægemiddel er et hvidt til offwhite pulver med et udseende som en sammenpresset masse. Det leveres i et glas-hætteglas og er kun til engangsbrug. Pulveret skal rekonstitueres og fortyndes før infusion.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.
Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Procedurer til korrekt håndtering og bortskaffelse af anticancerlægemidler skal følges.

Rekonstitution af pulver til koncentrat

- Rekonstituér hvert hætteglas med pulver til koncentrat ved anvendelse af 2,2 ml sterilt vand til injektionsvæsker med vandstrømmen rettet mod indersidevæggen af hætteglasset til opnåelse af en slutkoncentration på 5 mg/ml.
- Hvirvl hætteglasset forsigtigt rundt, indtil pulveret er helt opløst. Må ikke rystes.
- Inspicér den rekonstituerede opløsning for partikler og misfarvning. Opløsningen skal fremstå klar til let opaliserende, farveløs til lysegul. Må ikke anvendes, hvis den rekonstituerede opløsning er misfarvet, er grumset eller indeholder synlige partikler.
- Kassér ubrugte hætteglas efter rekonstitution, hvis den anbefalede opbevaringstid er overskredet.

Fortynding i intravenøs infusionspose

- Træk det nødvendige volumen af rekonstitueret opløsning op af hætteglasset ved anvendelse af en steril sprøjte. Kassér en eventuelt ubrugt del, der er tilbage i hætteglasset.
- Tilsæt det beregnede dosisvolumen af Zynlonta rekonstitueret opløsning i en 50 ml intravenøs infusionspose med **5 % glucose**.
- Bland forsigtigt den intravenøse infusionspose ved langsomt at vende posen op og ned. Må ikke rystes.
- Der er ikke observeret nogen uforlideligheder mellem Zynlonta og intravenøse infusionsposer med produktkontaktmaterialer af polyvinylchlorid (PVC), polyolefin (PO) og PAB (copolymer af ethylen og propylen).
- Zynlonta skal administreres ved anvendelse af en dedikeret infusionslinje udstyret med et sterilt, ikke-pyrogen, lavproteinbindende indbygget eller tilføjet filter (0,2 eller 0,22 µm porestørrelse) og kateter.

Rekonstitueret opløsning

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerede opløsning anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold før anvendelse brugerens ansvar og bør være højst 4 timer på køl (2 °C-8 °C) eller 4 timer ved stuetemperatur (20 °C-25 °C), medmindre rekonstitution har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Kemisk og fysisk brugsstabilitet af den rekonstituerede opløsning er blevet vist i op til 4 timer på køl (2 °C-8 °C) eller 4 timer ved stuetemperatur (20 °C-25 °C).

Fortyndet opløsning

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør den klargjorte opløsning til infusion anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold før anvendelse brugerens ansvar og bør være højst 24 timer på køl (2 °C-8 °C) eller 8 timer ved stuetemperatur (20 °C-25 °C), medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Kemisk og fysisk brugsstabilitet af den klargjorte opløsning til infusion er blevet vist i op til 24 timer ved stuetemperatur (20 °C-25 °C).