

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Zynlonta 10 mg pó para concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de concentrado para solução para perfusão contém 10 mg de loncastuximab tesirina.

Após a reconstituição, cada ml contém 5 mg de loncastuximab tesirina.

O loncastuximab tesirina é um conjugado anticorpo direcionado contra a proteína CD19 e agente alquilante, que consiste num anticorpo monoclonal humanizado do tipo IgG1 kappa, produzido em células de ovário de hamster chinês mediante a tecnologia de ADN recombinante, e conjugado com SG3199, um agente alquilante citotóxico de dímero de pirrolobenzodiazepina (PBD), através de um ligante valina-alanina clivável por protease. SG3199 ligado ao ligante é denominado SG3249, também conhecido como tesirina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó liofilizado branco a esbranquiçado, com aspeto semelhante a bolo.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Zynlonta em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário e linfoma de células B de alto grau (HGBL) após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Zynlonta só pode ser administrado sob a supervisão de um profissional de saúde com experiência no diagnóstico e no tratamento de doentes oncológicos.

#### Posologia

A dose recomendada de Zynlonta é de 0,15 mg/kg a cada 21 dias durante 2 ciclos, seguida por 0,075 mg/kg a cada 21 dias durante os ciclos subsequentes até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

#### *Pré-medicação com dexametasona*

A menos que seja contraindicada, devem ser administrados 4 mg de dexametasona por via oral ou intravenosa duas vezes ao dia durante 3 dias, com início no dia anterior à administração de Zynlonta para mitigar as toxicidades relacionadas com a pirrolobenzodiazepina (PBD). Se a administração de

dexametasona não for iniciada no dia anterior à administração de Zynlonta, deve iniciar-se dexametasona por via oral ou intravenosa pelo menos 2 horas antes da administração de Zynlonta.

#### *Doses em atraso ou omitidas*

Se uma dose planeada de Zynlonta for omitida, esta deve ser administrada logo que possível, e o plano de administração deve ser ajustado para manter um intervalo de 21 dias entre doses.

#### *Modificação da dose*

Para modificação da dose relacionada com reações adversas hematológicas e não hematológicas (ver secção 4.8), ver Tabela 1 abaixo.

**Tabela 1: Modificação da dose de Zynlonta relacionada com reações adversas hematológicas e não hematológicas**

<b>Reações adversas</b>	<b>Gravidade</b>	<b>Modificação da dose</b>
<b>Reações adversas hematológicas</b>		
Neutropenia (ver secção 4.8)	Contagem absoluta de neutrófilos inferior a $1 \times 10^9/l$	Suspender a administração de Zynlonta até a contagem de neutrófilos regressar a $1 \times 10^9/l$ ou superior
Trombocitopenia (ver secção 4.8)	Contagem de plaquetas inferior a $50\ 000/\mu l$	Suspender a administração de Zynlonta até a contagem de plaquetas regressar a $50\ 000/\mu l$ ou superior
<b>Reações adversas não hematológicas</b>		
Edema ou efusão (ver secção 4.8)	Grau 2 ou superior	Suspender a administração de Zynlonta até que a toxicidade regresse a Grau 1 ou inferior
Outras reações adversas (ver secção 4.8)	Grau 3 ou superior	Suspender Zynlonta até que a toxicidade regresse a Grau 1 ou inferior

Se a dosagem for atrasada em mais de 3 semanas devido a toxicidade relacionada com Zynlonta, as doses subsequentes devem ser reduzidas para 50%. Se a toxicidade exigir a redução da dose a seguir à segunda dose de 0,15 mg/kg (Ciclo 2), o doente deve receber a dose de 0,075 mg/kg no Ciclo 3. Se voltar a ocorrer toxicidade após duas reduções da dose a seguir a uma reação adversa, deve considerar-se a descontinuação permanente de Zynlonta.

#### *Idosos*

Não são necessários ajustes posológicos de Zynlonta em doentes com idade  $\geq 65$  anos (ver secção 5.1).

#### *Compromisso renal*

Não são necessários ajustes posológicos de Zynlonta em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secção 5.2).

Zynlonta não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ClCr 15 a 29 ml/min). Desconhece-se o efeito do compromisso renal grave, e da doença renal em fase terminal, com ou sem hemodiálise, na farmacocinética do loncastuximab tesirina. Pode justificar-se a monitorização adicional relativamente a reações adversas nestes doentes quando loncastuximab tesirina é administrado.

Para o SG3199, os dados reunidos num modelo animal (rato) revelam excreção renal mínima. Não existem dados clínicos disponíveis.

### *Compromisso hepático*

Não são recomendados ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total  $\leq$  limite superior do normal [UNL] e aspartato aminotransferase [AST]  $>$  UNL ou bilirrubina total  $>1$  a  $1,5 \times$  ULN e qualquer AST).

Zynlonta não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (bilirrubina total  $>1,5 \times$  ULN e qualquer AST).

Em doentes com compromisso hepático, recomenda-se a monitorização de reações adversas.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de loncastximab tesirina em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Zynlonta destina-se à via intravenosa.

A perfusão é administrada ao longo de 30 minutos através de uma linha intravenosa.

O extravasamento de Zynlonta foi associado a irritação, edema, dor e/ou danos nos tecidos, que podem ser graves (ver secção 4.8). O local de perfusão deve ser monitorizado relativamente a uma possível infiltração subcutânea durante a administração do medicamento.

Zynlonta tem de ser reconstituído e diluído mediante técnica assética sob a supervisão de um profissional de saúde. Tem de ser administrado utilizando uma linha de perfusão específica equipada com um filtro estéril, apirogénico, de baixa ligação às proteínas em linha ou complementar (com tamanho de poros de 0,2 ou 0,22 micrómetros) e um cateter.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### *Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento*

Este medicamento contém um componente citotóxico que está covalentemente ligado ao anticorpo monoclonal (ver procedimentos especiais de manuseamento e eliminação na secção 6.6).

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

### Efusão e edema

Foram notificados efusão e edema graves em doentes tratados com Zynlonta (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados relativamente a novos edemas ou efusões ou agravamento dos mesmos. Zynlonta deve ser suspenso para efusão ou edema de Grau 2 ou superior até que a toxicidade se resolva. A imagiologia de diagnóstico deve ser considerada em doentes que desenvolvem sintomas de efusão pleural ou efusão pericárdica, tais como nova dispneia ou agravamento da mesma, dor torácica e/ou ascite, tal como inchaço e distensão abdominal. Deve ser instituído tratamento médico adequado para edema ou efusão (ver secção 4.2).

### Mielossupressão

O tratamento com Zynlonta pode causar mielossupressão sério ou grave, incluindo neutropenia, trombocitopenia e anemia (ver secção 4.8).

Antes de cada dose de Zynlonta, o sangue deve ser monitorizado mediante contagem completa de células sanguíneas. As citopenias podem exigir uma monitorização laboratorial mais frequente e/ou interrupção, redução da dose ou descontinuação de Zynlonta. Deve considerar-se a administração profilática de fator estimulador de colónias de granulócitos, se aplicável (ver secção 4.2).

### Infeções

Foram notificadas infeções graves e fatais, incluindo infeções oportunistas, em doentes tratados com Zynlonta (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados relativamente a novos sinais ou sintomas ou agravamento dos mesmos consistentes com infeção. Para infeção de Grau 3 ou 4, Zynlonta deve ser suspenso até que a infeção seja resolvida (ver secção 4.2).

### Fotossensibilidade e reações cutâneas

Foram notificadas reações cutâneas graves em doentes tratados com Zynlonta. Em estudos clínicos com Zynlonta foram utilizados corticosteroides orais e tópicos e tratamento antiprurítico para tratar reações cutâneas (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados relativamente a novas reações cutâneas ou agravamento das mesmas, incluindo reações de fotossensibilidade. Zynlonta deve ser suspenso em caso de reações cutâneas graves (Grau 3) até à sua resolução (ver secção 4.2). Os doentes devem ser aconselhados a minimizar ou evitar a exposição à luz solar natural ou artificial direta, incluindo a exposição através de janelas de vidro. Os doentes devem ser instruídos a proteger a pele de exposição à luz solar usando vestuário de proteção solar e/ou protetores solares. Caso se desenvolva uma reação ou erupção cutânea, deve considerar-se a consulta de um dermatologista (ver secção 5.3).

### Toxicidade embriofetal

Zynlonta pode provocar danos embriofetais quando administrado a uma mulher grávida uma vez que contém um composto genotóxico (SG3199), que afeta ativamente a divisão celular.

As mulheres grávidas devem ser avisadas sobre o possível risco para o feto.

As mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Zynlonta e durante 10 meses após a última dose. Os homens com parceiras em idade fértil devem ser aconselhados a utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Zynlonta, e durante 7 meses após a última dose (ver secção 4.6).

### Fertilidade

Em estudos não clínicos, o loncastuximab tesirina foi associado a toxicidade testicular, podendo comprometer a função reprodutora e a fertilidade masculina (ver secção 5.3).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação no ser humano com loncastuximab tesirina, tesirina livre, SG3199 e metabolitos relacionados.

Não se prevêem interações farmacocinéticas clinicamente importantes (ver secção 5.2).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres em idade fértil/contraceção em homens e mulheres

#### *Mulheres*

As mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com loncastuximab tesirina e durante, pelo menos, 10 meses após a última dose.

#### *Homens*

Devido à possibilidade de genotoxicidade, homens com parceiras em idade fértil devem ser aconselhados a utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com loncastuximab tesirina e durante, pelo menos, 7 meses após a última dose.

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de loncastuximab tesirina em mulheres grávidas é inexistente. Não foram realizados estudos de reprodução animal com loncastuximab tesirina. Zynlonta pode provocar toxicidade embriofetal quando administrado a uma mulher grávida, uma vez que contém um composto genotóxico (SG3199) e afeta ativamente a divisão celular. Zynlonta não é recomendado durante a gravidez, a menos que o possível benefício para a mulher supere o possível risco para o feto. Zynlonta não é recomendado em mulheres em idade fértil que não utilizem contraceção.

Antes de iniciar Zynlonta, é aconselhável fazer um teste de gravidez.

### Amamentação

A quantidade de dados sobre a presença de loncastuximab tesirina ou SG3199 no leite materno, os efeitos no lactente ou a produção de leite é inexistente. Não é possível excluir um risco para o lactente. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Zynlonta ou durante, pelo menos, 3 meses após a última dose.

### Fertilidade

Com base nos resultados provenientes de estudos em animais, loncastuximab tesirina pode comprometer a fertilidade masculina (ver secção 5.3). Por isso, os homens em tratamento com este medicamento devem ser aconselhados a considerar a preservação e conservação de amostras de esperma antes de iniciarem o tratamento.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Zynlonta sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, foi notificada fadiga em doentes a tomar loncastuximab tesirina, devendo isto ser tido em consideração aquando da condução ou utilização de máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência com loncastuximab tesirina foram aumento da  $\gamma$ -glutamyltransferase (35,8%), neutropenia (34,9%), fadiga (30,2%), anemia (28,8%), trombocitopenia (28,4%), náuseas (26,5%), edema periférico (23,3%) e erupção cutânea (20,0%). As reações adversas graves mais frequentes ( $\geq$  Grau 3) foram neutropenia (24,2%),  $\gamma$ -glutamyltransferase (17,2%), trombocitopenia (15,8%), anemia (11,6%) e infeções (9,8%).

As reações adversas graves mais frequentes foram neutropenia febril (3,3%), dor abdominal, dispneia e efusão pleural (1,9% cada). Foi identificada infecção pulmonar como reação adversa associada a um resultado fatal (0,5%).

As reações adversas mais frequentes que conduziram à suspensão do tratamento foram aumento da  $\gamma$ -glutamyltransferase (8,8%), edema periférico (2,8%), trombocitopenia (1,9%), efusão pleural e pericárdica (1,4% cada).

A frequência da modificação ou interrupção da dose devido a reações adversas foi de 47,4%. A reação adversa mais frequente que conduziu à redução da dose foi o aumento da  $\gamma$ -glutamyltransferase (3,3%), e as reações adversas mais frequentes que conduziram ao atraso da dose foram aumento da  $\gamma$ -glutamyltransferase (17,7%), neutropenia (11,2%) e trombocitopenia (7,9%).

#### Lista tabelada de reações adversas

As frequências das reações adversas baseiam-se em 215 doentes com LDGCB recidivante ou refratário, que receberam Zynlonta em monoterapia na forma de perfusão intravenosa com a dose inicial recomendada (0,15 mg/kg) em dois estudos de monoterapia, dos quais 145 doentes participaram no estudo principal de Fase 2 ADCT-402-201 (LOTIS-2) e 70 doentes participaram no estudo de Fase 1 (ADCT-402-101). Estes doentes foram expostos a Zynlonta durante uma mediana de 45 dias (intervalo de 1 a 569 dias).

A menos que esteja de outro modo especificado, as frequências das reações adversas baseiam-se em frequências de acontecimentos adversos por todas as causas nos estudos clínicos, em que uma proporção dos acontecimentos de uma reação adversa pode ter outras causas para além do medicamento, tais como doença, outros medicamentos ou causas não relacionadas.

As reações adversas são apresentadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos (CSO) MedDRA e são classificadas, segundo a frequência, como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes - ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10000$ ) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 2: Reações adversas notificadas para Zynlonta em doentes adultos com LDGCB recidivante ou refratário**

CSO MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infeções e infestações		Pneumonia <sup>a</sup> (inclui infecção pulmonar) Infecção do trato respiratório superior Infecção do trato respiratório inferior	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia Neutropenia Trombocitopenia	Neutropenia febril	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Retenção de líquidos	Sobrecarga de fluidos
Doenças do sistema nervoso		Letargia	
Cardiopatias		Efusão pericárdica	Pericardite

CSO MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Efusão pleural Dispneia <sup>b</sup>		
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal <sup>c</sup> Diarreia Náuseas Vômitos Obstipação	Ascite	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea Prurido Eritema	Reação de fotossensibilidade Erupção maculopapular Hiperpigmentação cutânea Erupção prurítica Inchaço da face Dermatite bolhosa	Erupção pustular
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor no pescoço Dor nas extremidades Dor lombar Dor musculoesquelética Mialgia Dor torácica musculoesquelética	Desconforto musculoesquelético Desconforto nos membros
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico Fadiga	Edema da face Astenia Inchaço periférico Inchaço Dor torácica não cardíaca	Edema generalizado Edema
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da $\gamma$ -glutamyltransferase Aumento da aspartato aminotransferase Aumento da alanina aminotransferase Aumento da fosfatase alcalina sanguínea		
a Reações adversas associadas a Grau 5 b Dispneia inclui dispneia e dispneia exercicional c Dor abdominal inclui dor abdominal, desconforto abdominal, dor do abdómen inferior e dor do abdómen superior			

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Efusão e edema*

Ocorreram efusão e edema graves em doentes tratados com Zynlonta. Ocorreram edema de Grau  $\geq 3$  e efusão de Grau  $\geq 3$  em 5,6% dos doentes. Ocorreu efusão pericárdica de Grau 3 ou 4 em 1,4% dos doentes. Ocorreu efusão pleural de Grau 3 em 2,8%, edema periférico de Grau 3 e ascite em 1,4% cada, e inchaço periférico de Grau 3 em 0,5% dos doentes (ver secção 4.4). Efusão e edema conduziram à descontinuação do tratamento em 5,1% dos doentes. Não houve casos fatais de efusão ou edema. A mediana de tempo até ao início de efusão e edema de Grau  $\geq 3$  foi de 115 dias e 101 dias, respetivamente (ver secção 4.4).

### *Mielossupressão*

O tratamento com Zynlonta pode provocar mielossupressão grave. Ocorreu neutropenia de Grau 3 ou 4 em 24,2%, trombocitopenia de Grau 3 ou 4 em 15,8% e anemia de Grau 3 ou 4 em 11,6% dos doentes. Ocorreu neutropenia febril em 3,3% dos doentes (ver secção 4.4). Trombocitopenia e neutropenia conduziram à descontinuação do tratamento em 1,9% e 0,5% dos doentes, respetivamente. Nenhum doente descontinuou o tratamento devido a anemia (ver secção 4.4). A mediana de tempo até ao início de neutropenia, trombocitopenia e anemia de Grau 3 ou 4 foi de 36,0 dias, 25,5 dias e 22,0 dias, respetivamente (ver secção 4.4).

### *Infeções*

Ocorreram infeções graves e fatais, incluindo infeções oportunistas, em doentes tratados com Zynlonta. Ocorreram infeções de Grau  $\geq 3$  em 9,8% dos doentes com uma infeção fatal associada em 0,5% dos doentes (ver secção 4.4). As infeções conduziram à descontinuação do tratamento em 0,9% dos doentes.

### *Reações cutâneas*

Ocorreram reações cutâneas graves em doentes tratados com Zynlonta. Ocorreram reações cutâneas de Grau 3 em 3,7% que incluíram reação de fotossensibilidade (1,4%), erupção (0,9%), erupção pustular (0,5%), erupção maculopapular (0,5%) e eritema (0,5%) (ver secção 4.4). Não houve reações cutâneas de Grau 4 ou de Grau 5. Três (3) doentes (1,4%) descontinuaram Zynlonta devido a reações cutâneas de Grau 1-2 e nenhum doente descontinuou Zynlonta devido a uma reação cutânea grave. A mediana de tempo até ao início de reações de fotossensibilidade de Grau 3 foi de 32,0 dias e de reações cutâneas de não-fotossensibilidade de Grau 3 foi de 56,0 dias (ver secção 4.4).

Foram notificadas reações cutâneas graves em doentes tratados com Zynlonta. Em estudos clínicos com Zynlonta foram utilizados corticosteroides orais e tópicos e terapêutica antiprurítica para tratar reações cutâneas (ver secção 4.4).

### *Testes de função hepática*

Ocorreram anomalias nos testes de função hepática com gravidade de Grau  $\geq 3$  em 19,5% dos doentes, com aumento da  $\gamma$ -glutamilttransferase (GGT) de Grau 3 ou 4 em 17,2% dos doentes. O aumento da GGT resultou em atraso da dose, redução da dose e suspensão do tratamento em 17,7%, 3,3% e 8,8% dos doentes, respetivamente. Ocorreu aumento da alanina aminotransferase de Grau 3 em 2,8%, aumento da fosfatase alcalina sanguínea em 1,4% e aumento da aspartato aminotransferase em 0,9% dos doentes. Verificou-se aumento da bilirrubina sanguínea em 2,8% dos doentes, com Grau 3 em 1,4% dos doentes.

### *Experiência pós-comercialização*

As seguintes reações adversas medicamentosas foram identificadas em notificações pós-comercialização de Zynlonta. Uma vez que estas reações são notificadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível calcular com segurança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao fármaco.

**Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:** telangiectasias, vesículas, erupção cutânea vesicular (frequência desconhecida).

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Devem ser aplicados tratamento sintomático e medidas normais de tratamento de suporte para o tratamento da toxicidade observada.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos e imunomoduladores, agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, outros anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: L01FX22

#### Mecanismo de ação

Loncastuximab tesirina é um conjugado anticorpo-fármaco (CAF) que visa a proteína CD19. O componente anticorpo monoclonal do tipo IgG1 kappa liga-se à CD19 humana, uma proteína transmembrana expressa na superfície das células de origem na linhagem B. O componente de moléculas pequenas é SG3199, um dímero de PBD e agente alquilante.

Ao ligar-se à CD19, o loncastuximab tesirina sofre internalização, seguida pela libertação de SG3199 por meio de clivagem proteolítica. SG3199 liga-se ao sulco menor de ADN e forma ligações cruzadas intercadeia de ADN altamente citotóxicas, induzindo subsequentemente morte celular.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A exposição mais elevada ao loncastuximab tesirina no Ciclo 1 foi associado a uma maior eficácia relativamente ao intervalo posológico de 0,015–0,2 mg/kg (0,1 a 1,33 vezes a dose máxima recomendada). A exposição mais elevada ao loncastuximab tesirina no Ciclo 1 foi associada a uma maior incidência de algumas reações adversas de Grau  $\geq 2$ , incluindo reações cutâneas e nas unhas, anomalias nos testes de função hepática e aumento da  $\gamma$ -glutamyltransferase.

#### Eletrofisiologia cardíaca

Com a dose terapêutica máxima recomendada de 0,15 mg/kg durante o Ciclo 1 e o Ciclo 2, o loncastuximab tesirina não provoca grandes aumentos médios (ou seja,  $>20$  ms) no intervalo QTc.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Zynlonta foi avaliada no ADCT-402-201 (LOTIS-2), um estudo aberto, de um único braço em 145 doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário após, pelo menos, 2 regimes sistémicos anteriores. O estudo excluiu doentes com doença volumosa (definida como qualquer tumor  $\geq 10$  cm na dimensão mais longa), devido a uma taxa de resposta mais baixa, e linfoma do sistema nervoso central ativo. Os doentes receberam Zynlonta 0,15 mg/kg a cada 3 semanas durante 2 ciclos, depois 0,075 mg/kg a cada 3 semanas durante os ciclos subsequentes. Os doentes receberam tratamento durante 1 ano, ou mais se apresentassem benefício clínico, ou até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Entre os 145 doentes que receberam Zynlonta, o número mediano de ciclos foi de 3 (intervalo de 1 a 26), com 60% a receber três ou mais ciclos e 34% a receber cinco ou mais ciclos. Doze (12) doentes receberam transplante de células estaminais diretamente a seguir ao tratamento com Zynlonta.

Dos 145 doentes recrutados, a média etária foi de 66 anos (intervalo de 23 a 94) enquanto 14% tinham 75 anos ou mais de idade, 59% eram do sexo masculino e 94% tinham um estado de desempenho de 0 a 1 segundo o Grupo Oncológico Cooperativo do Leste (ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*). A raça foi notificada em 97% dos doentes; destes doentes, 90% eram caucasianos, 3% eram negros e 2% eram asiáticos. O diagnóstico foi de LDGCB não especificado de outra forma em 88%

(incluindo 20% com LDGCB resultantes de linfoma de baixo grau) e linfoma de células B de grau elevado em 7%. O número mediano de terapêuticas anteriores foi de 3 (intervalo de 2 a 7). 43% dos doentes receberam 2 terapêuticas anteriores, enquanto 24% receberam 3 terapêuticas anteriores e 32% receberam mais de 3 terapêuticas anteriores. 63% dos doentes tinham doença refratária, 17% com transplante de células estaminais anterior, e 9% com terapêutica com células T com recetores de antigénio quimérico (CAR) anterior.

A eficácia foi avaliada com base na taxa global de resposta (ORR - *overall response rate*) conforme avaliada por uma Comissão de Revisão Independente (IRC - *Independent Review Committee*) utilizando os critérios Lugano 2014 (Tabela 3). O tempo mediano de seguimento foi de 7,8 meses (intervalo de 0,3 a 31).

**Tabela 3: Resultados de eficácia em doentes com LDGCB recidivante ou refratário**

<b>Parâmetros de eficácia</b>	<b>Zynlonta N = 145</b>
<b>Taxa global de resposta segundo a IRC<sup>a</sup>, (IC de 95%)</b>	48,3% (39,9; 56,7)
Taxa total de resposta (IC de 95%)	24,8% (18,0; 32,7)
Tempo mediano até à resposta (intervalo), meses	1,3 (1,1; 8,1)
<b>Duração da resposta global</b>	<b>N = 70</b>
Mediana (IC de 95%), meses	13,4 (6,9; NC)
IC = intervalo de confiança, NC = não calculável. <sup>a</sup> IRC = comissão de revisão independente utilizando os critérios Lugano 2014	

### Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe a possibilidade de uma resposta imunitária em doentes tratados com loncastuximab tesirina. No ADCT-402-201 (LOTIS-2), 0 de 134 doentes testaram positivo a anticorpos contra o loncastuximab tesirina após o tratamento.

### População idosa

Dos 145 doentes com linfomas de grandes células B que receberam Zynlonta no estudo ADCT-402-201 (LOTIS-2), 55% tinham 65 anos ou mais de idade. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou na eficácia entre estes doentes e doentes mais jovens.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Zynlonta em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento do linfoma não Hodgkin de células B (LNH-B) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

### Autorização de Introdução no Mercado condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição ao loncastuximab tesirina com a dosagem recomendada aprovada no Ciclo 2 e no estado de equilíbrio é apresentada na Tabela 4. A  $C_{max}$  de estado de equilíbrio do loncastuximab tesirina foi 39,0% mais baixa que a  $C_{max}$  após a segunda dose. O tempo até ao estado de equilíbrio foi de aproximadamente 15 semanas.

**Tabela 4: Parâmetros da exposição ao loncastuximab tesirina**

Tempo	$C_{max}$ (ng/ml)	$AUC_{tau}$ (ng • dia/ml)
Ciclo 2	2795 (36,4%)	22,082 (46,0%)
Estado de equilíbrio	1705 (31,6%)	16 265 (34,9%)

$C_{max}$  = Concentração sérica máxima prevista;  $AUC_{tau}$  = Área sob a curva ao longo do intervalo posológico.

Dados apresentados como média geométrica e coeficiente de variação (%CV)

### Absorção

Zynlonta é administrado na forma de perfusão intravenosa. Não foram realizados estudos com outras vias de administração.

### Distribuição

A média geométrica (%CV) do volume de distribuição de loncastuximab tesirina foi de 7,14 (22,9%) l.

### *Estudos in vitro*

SG3199 é um substrato da glicoproteína P (gp-P), mas não um substrato da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP - *breast cancer resistance protein*), do polipeptídeo transportador de aniões orgânicos (OATP)1B1, OATP1B3 ou transportador de catiões orgânicos (OCT)1.

SG3199 não inibe gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, transportador de aniões orgânicos (OAT)1, OAT3, OCT2, OCT1, proteína de extrusão multi-antimicrobiana (MATE)1, MATE2-K ou bomba de exportação de sais biliares (BSEP) com concentrações de SG3199 não conjugado clinicamente relevantes.

### Metabolismo/biotransformação

Prevê-se que a porção de anticorpo monoclonal de loncastuximab tesirina seja catabolizada em pequenos peptídeos. A citotoxina de molécula pequena, SG3199, é metabolizada pela CYP3A4/5 *in vitro*.

### *Estudos in vitro*

*Enzimas do citocromo P450 (CYP)*: SG3199 não inibe a CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5 com concentrações de SG3199 não conjugado clinicamente relevantes.

### Eliminação

A média geométrica (%CV) da depuração do loncastuximab tesirina diminuiu com o tempo de 0,34 l/dia (53,2%) após uma dose única para 0,26 l/dia (37,2%) no estado de equilíbrio. A semivida média (desvio padrão) de loncastuximab tesirina foi de 15,8 (6,26) dias no Ciclo 1 e de 20,5 (5,72) dias no estado de equilíbrio.

### Excreção

As vias de eliminação principais de SG3199 não foram estudadas no ser humano. Os dados reunidos num modelo animal (rato) revelam excreção renal mínima. Não existem dados clínicos disponíveis.

### Populações específicas

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do loncastuximab tesirina com base na idade (20-94 anos), sexo, raça (branca *versus* negra), peso corporal (42,1 a 160,5 kg), estado ECOG (0 a 2) ou compromisso renal ligeiro a moderado (ClCr 30 a <90 ml/min utilizando a equação de Cockcroft-Gault).

#### *Doentes com compromisso renal*

A depuração do loncastuximab tesirina em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ClCr 30 a <90 ml/min utilizando a equação de Cockcroft-Gault) não foi significativamente diferente da de doentes com função renal normal.

Para o SG3199, os dados reunidos num modelo animal (rato) revelam excreção renal mínima. Não existem dados clínicos disponíveis.

#### *Doentes com compromisso hepático*

O compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total  $\leq$  ULN e AST  $>$  ULN, ou bilirrubina total  $>1$  a  $1,5 \times$  ULN e qualquer AST) pode aumentar a exposição do SG3199 não conjugado, contudo, não houve um efeito clinicamente significativo na farmacocinética do loncastuximab tesirina.

Zynlonta não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (bilirrubina total  $> 1,5 \times$  ULN e qualquer AST).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

### Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com loncastuximab tesirina ou SG3199.

### Genotoxicidade

SG3199 foi genotóxico num teste de micronúcleo *in vitro* e num ensaio de aberrações cromossómicas em linfócitos humanos, através de um mecanismo clastogénico. Estes resultados são consistentes com o efeito farmacológico do SG3199 como um agente de reticulação covalente de ADN. Os resultados de um ensaio de mutação reversa bacteriana (teste de Ames) foram inconclusivos devido a citotoxicidade.

### Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva em animais com loncastuximab tesirina.

Contudo, o componente citotóxico de Zynlonta, SG3199, faz a reticulação do ADN, é genotóxico e é tóxico para células que se dividem rapidamente, sugerindo que tem potencial para causar toxicidade embriofetal.

### Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com loncastuximab tesirina.

Os resultados de estudos de toxicidade de dose repetida com a administração intravenosa de loncastuximab tesirina em macacos *cynomolgus* indicam o potencial para comprometimento da função reprodutiva e da fertilidade masculina. A administração de loncastuximab tesirina a macacos *cynomolgus* a cada 3 semanas com 0,6 mg/kg num total de 2 doses, ou a cada 3 semanas com 0,3 mg/kg durante 13 semanas num total de 5 doses resultou em resultados adversos que incluíram redução do peso e/ou tamanho dos testículos e epidídimo, atrofia dos túbulos seminíferos, degeneração das células germinativas e/ou redução do número de espermatozoides. A dose de 0,3 mg/kg em

animais resulta numa exposição (AUC) que é aproximadamente 3 vezes a exposição com a dose humana máxima recomendada [DHMR] de 0,15 mg/kg. Os resultados não foram reversíveis no final do período de recuperação de 12 semanas a seguir a 4 ou 13 semanas de dosagem.

### Toxicidades

Em estudos de toxicidade de dose repetida em macacos *cynomolgus*, a administração intravenosa de loncastximab tesirina foi associada a toxicidade renal, incluindo aumento do peso dos rins e nefropatia com inflamação reversível variável e fibrose.

Foram observadas manchas cutâneas negras possivelmente relacionadas com fototoxicidade em macacos *cynomolgus* que continuaram presentes após um período de 12 semanas sem tratamento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

L-histidina  
Monocloridrato de L-histidina  
Polissorbato 20  
Sacarose

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com ou administrado na forma de perfusão com outros medicamentos, exceto os mencionados no secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frasco para injetáveis por abrir

4 anos

#### Solução reconstituída

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder 4 horas refrigerada (2°C–8°C) ou 4 horas à temperatura ambiente (20°C–25°C), a menos que a reconstituição tenha tido lugar em condições asséticas controladas e validadas. A estabilidade química e física durante a utilização da solução reconstituída foi demonstrada durante até 4 horas refrigerada (2°C–8°C) ou 4 horas à temperatura ambiente (20°C–25°C).

#### Solução diluída

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder 24 horas refrigerada (2°C–8°C) ou 8 horas à temperatura ambiente (20°C–25°C), a menos que a diluição tenha tido lugar em condições asséticas controladas e validadas. A estabilidade química e física durante a utilização da solução para perfusão preparada foi demonstrada durante até 24 horas à temperatura ambiente (20°C–25°C).

Não utilizar o medicamento se as condições de conservação excederem os limites.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C–8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis (vidro transparente de tipo I) fechado com uma rolha (borracha revestida com teflon), com um selo de alumínio com cápsula de fecho de plástico destacável contendo 10 mg de loncastuximab tesirina. Apresentação de um frasco para injetáveis.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

##### Precauções gerais

Zynlonta contém um componente citotóxico e deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência na utilização de agentes citotóxicos. Devem ser utilizados os procedimentos para manuseamento e eliminação apropriados de medicamentos antineoplásicos e citotóxicos.

Devem ser observadas as técnicas assépticas apropriadas durante todo o manuseamento deste medicamento.

O medicamento reconstituído não contém conservantes e destina-se apenas a uma dose única.

Zynlonta tem de ser reconstituído utilizando água para preparações injetáveis estéril e diluída num saco para perfusão intravenosa contendo glucose a 5% antes da administração.

Tanto a solução reconstituída como a solução para perfusão diluída não devem ser congeladas ou expostas à luz solar direta.

##### Cálculo da dose

Calcule a dose total (mg) necessária com base no peso do doente e na dose prescrita (ver secção 4.2).

- Podem ser necessários mais do que um frasco para injetáveis para obter a dose calculada.

##### Reconstituição do pó para concentrado

- Reconstitua cada frasco para injetáveis de pó para concentrado utilizando 2,2 ml de água esterilizada para preparações injetáveis com o fluxo direcionado contra a parede interna do frasco para injetáveis para obter uma concentração final de 5 mg/ml.
- Gire o frasco para injetáveis suavemente até que o pó esteja completamente dissolvido. Não agitar.
- Inspeccione a solução reconstituída relativamente a partículas e descoloração. A solução deve ter um aspeto transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada. Não utilizar se a solução reconstituída estiver descolorada, turva ou se contiver partículas visíveis.
- Elimine o frasco para injetáveis não utilizado após a reconstituição se o tempo de conservação tiver sido excedido.

### Diluição num saco para perfusão intravenosa

- Retire o volume necessário de solução reconstituída do frasco para injetáveis utilizando uma seringa esterilizada. Elimine qualquer porção não utilizada que tenha sobrado no frasco.
- Adicione o volume da dose calculada da solução reconstituída de Zynlonta a um saco para perfusão intravenosa de 50 ml de **glucose a 5%**.
- Misture cuidadosamente o conteúdo do saco para perfusão intravenosa invertendo lentamente o saco. Não agitar.
- Não foram observadas incompatibilidades entre Zynlonta e sacos para perfusão intravenosa em materiais que entram em contacto com o medicamento, como policloreto de vinilo (PVC), poliolefina (PO) e PAB (copolímero de etileno e propileno).
- Zynlonta tem de ser administrado utilizando uma linha de perfusão específica equipada com um filtro em linha ou complementar estéril, apirogénico, de baixa ligação às proteínas (com tamanho de poros de 0,2 ou 0,22 micrómetros) e um cateter.

### Eliminação

Zynlonta destina-se a uma única utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1695/001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 de dezembro de 2022

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de prescrição médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Zynlonta em cada Estado Membro, o titular da AIM tem de acordar o conteúdo e formato do material de minimização do risco de fototoxicidade, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O material de minimização do risco adicional visa reduzir o risco de reações de fotossensibilidade.

O titular da AIM deve assegurar que em cada Estado Membro em que Zynlonta é comercializado, todos os profissionais de saúde que se espera que prescrevam Zynlonta e todos os doentes que se espera que utilizem Zynlonta recebam o seguinte material de minimização do risco:

- Cartão de alerta do doente
  - Os cartões de alerta do doente são fornecidos aos médicos prescritores de Zynlonta para a distribuição aos doentes que recebem Zynlonta (loncastuximab tesirina) para linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário e linfoma de células B de alto grau (HGBL).
  - Os doentes devem ter este cartão sempre consigo, fornecendo este a seguinte informação de segurança importante aos doentes:
    - O tratamento com Zynlonta pode aumentar o risco de reações de fotossensibilidade em doentes
    - Sinais e sintomas de reações de fotossensibilidade
    - Instruções para evitar a exposição à luz solar direta e indireta e para contactar um profissional de saúde se ocorrer alguma erupção cutânea
    - Uma mensagem de advertência para os profissionais de saúde que alguma vez venham a tratar o doente, incluindo em condições de emergência, de que o doente está a utilizar Zynlonta

#### **E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
Para confirmar a eficácia e segurança de loncastuximab tesirina no tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário e linfoma de células B de alto grau (HGBL) após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, o titular da AIM deverá submeter os resultados finais do estudo ADCT-402-311 (LOTIS 5), um estudo de Fase 3 que compara loncastuximab tesirina combinado com rituximab (Lonca R) <i>versus</i> imunoterapia em doentes com LDGCB recidivante ou refratário.	Q4/2025
Para confirmar a segurança de loncastuximab tesirina no tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário e linfoma de células B de alto grau (HGBL) após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, o titular da AIM deverá submeter os resultados finais do estudo ADCT-402-201, um estudo de Fase 2 de um único braço que investiga a eficácia e segurança de loncastuximab tesirina em doentes com LDGCB recidivante ou refratário.	Q4/2023

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zynlonta 10 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
loncastximab tesirina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de loncastximab tesirina.  
Após a reconstituição, cada ml contém 5 mg de loncastximab tesirina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

L-histidina, monoclórato de L-histidina, polissorbato 20, sacarose

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa após a reconstituição e diluição.  
Apenas para utilização única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico  
Não agitar.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1695/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO  
FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Zynlonta 10 mg pó para concentrado  
loncastximab tesirina  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

IV após reconstituição e diluição

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

10 mg

**6. OUTROS**

Citotóxico

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Zynlonta 10 mg pó para concentrado para solução para perfusão loncastuximab tesirina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de receber este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Zynlonta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Zynlonta
3. Como lhe é administrado Zynlonta
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zynlonta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Zynlonta e para que é utilizado

Zynlonta é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa loncastuximab tesirina.

Zynlonta é utilizado para tratar adultos com um determinado tipo de cancro denominado **linfoma difuso de grandes células B (LDGCB)**, que:

- tenha voltado (recidivante) após dois ou mais tratamentos, ou que
- não tenha respondido ao tratamento anterior (refratário).

O linfoma difuso de grandes células B é um cancro que se desenvolve a partir de um tipo de glóbulo branco denominado linfócito B (também denominado célula B).

Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver dúvidas sobre o modo como Zynlonta funciona ou sobre o motivo por que este medicamento lhe foi receitado.

#### Como atua Zynlonta

O loncastuximab tesirina consiste em duas partes: um anticorpo (um tipo de proteína concebido para reconhecer e ligar-se a um alvo específico) e um agente citotóxico (um medicamento capaz de matar células, incluindo células cancerígenas). O anticorpo deste medicamento foi concebido para se ligar à CD19, uma proteína que se encontra na superfície das células B. Quando o anticorpo se liga a estas células, incluindo às células cancerígenas, o medicamento entra nas células e mata-as.

#### 2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Zynlonta

**Não lhe pode ser administrado Zynlonta se tem alergia ao loncastuximab tesirina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).**

## Advertências e precauções

### Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Zynlonta:

- se tem ou teve recentemente uma **infecção ativa**
- se tem **problemas no fígado**; os sintomas podem incluir o amarelecimento da pele e dos olhos (icterícia). O seu médico irá vigiá-lo quanto à ocorrência de efeitos indesejáveis durante o tratamento.
- se está **grávida ou planeia engravidar**. Zynlonta pode prejudicar o seu bebé por nascer (para mais informação, ver secção “Gravidez, amamentação e fertilidade”).

**Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves.

### *Infecções*

Ocorreram infecções graves, incluindo infecções que podem causar morte, em pessoas tratadas com Zynlonta. **Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** se tiver novos sinais ou sintomas de infecção ou agravamento dos mesmos, indicados na secção 4, em “Efeitos indesejáveis graves”.

### *Retenção de líquidos*

O seu corpo poderá reter demasiados líquidos durante o tratamento com Zynlonta, o que pode ser grave. **Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** se tiver sinais ou sintomas de retenção de líquidos, indicados na secção 4, em “Efeitos indesejáveis graves”. O seu médico irá dar-lhe tratamento adequado para a retenção de líquidos. Se tiver inchaço grave, o seu médico poderá parar o tratamento até o inchaço reduzir.

### *Contagem de células baixa* (plaquetas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos)

Níveis baixos de determinadas células sanguíneas (contagem de células baixa) podem ser sérios ou graves. O seu médico ou enfermeiro irá monitorizar a sua contagem de células sanguíneas durante o tratamento com Zynlonta. **Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** se tiver sinais ou sintomas de infecção, indicados na secção 4, em “Efeitos indesejáveis graves”. A contagem de células baixa pode ser responsável pela sua infecção.

### *Reações na pele*

Ocorreram reações na pele graves em pessoas tratadas com Zynlonta. A exposição à luz solar (incluindo através de vidro ou janelas de carros) pode causar queimadura solar grave. É importante usar protetor solar e vestuário apropriado, de forma a garantir que não se queima. **Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** se tiver reações na pele graves novas ou que se agravaram. Os sinais e sintomas estão indicados na secção 4, em “Efeitos indesejáveis possíveis”.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não deve ser administrado a crianças ou jovens com menos de 18 anos de idade, uma vez que não existe informação sobre a utilização neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Zynlonta**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a **tomar outros medicamentos**.

### **Contraceção (homens e mulheres)**

**As mulheres em idade fértil têm de utilizar contraceção eficaz** durante o tratamento com Zynlonta e durante 10 meses após a última dose.

**Homens** com parceiras com potencial para engravidar **têm de utilizar contraceção eficaz** durante o tratamento com Zynlonta e durante 7 meses após a última dose. Fale com o seu médico sobre contraceção eficaz.

### **Gravidez**

**Deve evitar engravidar** se estiver a tomar este medicamento. **Informe o seu médico imediatamente** se engravidar ou se pensa que pode estar grávida durante o tratamento com Zynlonta. O seu médico poderá fazer-lhe um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com Zynlonta.

### **Amamentação**

**Não amamente** durante o tratamento, e durante 3 meses após a última dose. Desconhece-se se Zynlonta passa para o leite materno.

### **Fertilidade**

Zynlonta **pode causar problemas de fertilidade nos homens**, que podem afetar a sua capacidade de ter filhos. Poderá procurar aconselhamento sobre como preservar esperma antes de iniciar o tratamento. Fale com o seu médico para mais informação.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de Zynlonta sobre a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Se tiver reações relacionadas com a perfusão ou se sentir cansaço, fraqueza ou tonturas (ver secção 4), não conduza, não ande de bicicleta nem utilize ferramentas ou máquinas até se sentir melhor.

Para mais informação sobre efeitos indesejáveis, ver secção 4.

## **3. Como lhe é administrado Zynlonta**

Zynlonta é administrado sob a supervisão de um médico com experiência na administração desse tipo de tratamento. É administrado **numa veia**, gota-a-gota (perfusão) **durante um período de 30 minutos**.

A dose deste medicamento depende do seu peso corporal. A dose inicial habitual é de 0,15 mg por cada kg do peso corporal.

A tabela abaixo indica a dose recomendada em cada ciclo de tratamento.

<b>Dose recomendada</b>	<b>Ciclo</b>
0,15 mg por kg a cada 21 dias	1.º ciclo
0,15 mg por kg a cada 21 dias	2.º ciclo
0,075 mg por kg a cada 21 dias	3.º ciclo e daí em diante

O seu médico poderá reduzir a dose se você tiver efeitos indesejáveis graves.

### **Tomar dexametasona com Zynlonta**

Durante o seu tratamento com Zynlonta, também lhe será administrado outro medicamento denominado dexametasona para ajudar a reduzir os efeitos indesejáveis resultantes do tratamento. Ser-lhe-ão administrados 4 mg de dexametasona por via oral ou numa veia duas vezes ao dia durante três dias, com início no dia anterior a receber o tratamento com Zynlonta.

Se não receber dexametasona no dia anterior ao seu tratamento, esta terá de lhe ser administrada pelo menos 2 horas antes de receber Zynlonta.

### **Com que frequência lhe será administrado Zynlonta**

Zynlonta é normalmente administrado a cada 3 semanas (no dia 1 de um ciclo de 21 dias).

- O seu médico irá dar-lhe medicamentos antes de cada perfusão para reduzir a possibilidade de ter efeitos indesejáveis.
- O seu médico poderá parar o seu tratamento, atrasar o seu tratamento ou alterar a sua dose de Zynlonta se tiver efeitos indesejáveis graves (ver secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”).

- O seu médico irá fazer-lhe regularmente análises ao sangue para verificar a existência de efeitos indesejáveis de Zynlonta.
- O seu médico irá decidir de quantos ciclos de tratamento você irá necessitar.

### **Se lhe for administrado mais Zynlonta do que deveria**

Uma vez que a perfusão lhe é administrada pelo seu médico ou outro pessoal devidamente formado, a sobredosagem é improvável. Se receber inadvertidamente demasiado medicamento, o seu médico irá monitorizá-lo e administrar-lhe tratamento adicional, conforme a necessidade.

### **Se falhar uma dose de Zynlonta**

Se falhar uma dose de Zynlonta, esta deve ser-lhe administrada o mais brevemente possível. Poderá ter de reagendar a administração da dose seguinte planeada para garantir que esta é administrada 21 dias após ter falhado a dose. O intervalo de 21 dias entre doses deve ser mantido.

### **Se parar de receber Zynlonta**

Não deve parar o tratamento precocemente sem falar primeiro com o seu médico.

O tratamento do linfoma com Zynlonta requer habitualmente várias perfusões. O número de perfusões que recebe irá depender da sua resposta ao tratamento. Assim, mesmo se os seus sintomas melhorarem, deve continuar a tomar Zynlonta até que o seu médico decida que o seu medicamento deve ser interrompido. Se o tratamento for parado demasiado cedo, os seus sintomas podem regressar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com este medicamento:

### **Efeitos indesejáveis graves**

#### ***Infeções***

Ocorreram infeções graves, incluindo infeções que podem causar morte, em pessoas tratadas com Zynlonta. **Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** se tiver algum dos seguintes sinais e sintomas:

- febre
- arrepios
- sintomas do tipo gripal (tosse, cansaço ou fraqueza e dores no corpo)
- dor de cabeça grave
- cortes ou arranhões vermelhos, quentes, inchados ou dolorosos

#### ***Retenção de líquidos***

O seu corpo poderá reter demasiados líquidos durante o tratamento com Zynlonta, o que pode ser grave. Poderá ter inchaço em várias partes do corpo, incluindo as suas mãos, pés (muito frequentes) e abdómen (frequentes), ou em redor dos órgãos internos, tais como o seu coração (frequentes) e pulmões (muito frequentes).

**Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** se tiver algum dos seguintes sinais e sintomas:

- tem dor no peito (frequentes)
- dificuldade em respirar (muito frequentes)
- inchaço em qualquer parte do seu corpo (muito frequentes)

#### ***Contagem de células baixa***

A contagem de células baixa (muito frequentes) pode ser grave. O seu médico ou enfermeiro irá vigiar a sua contagem de células durante o tratamento com Zynlonta. **Informe imediatamente o seu médico**

**ou enfermeiro** se observar nódos negros ou hemorragia, ou qualquer um dos sinais ou sintomas de infeções acima mencionados.

### ***Reações na pele***

Ocorreram reações na pele (frequentes) em pessoas tratadas com Zynlonta. Algumas podem ser graves. **Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro** se tiver reações na pele graves novas ou que se agravaram, incluindo:

- sensibilidade à luz solar, incluindo reações do tipo queimadura solar, tais como descamação da pele e irritação após a exposição solar
- erupção com comichão
- bolhas na pele
- manchas mais escuras na pele
- irritação, inchaço, dor e/ou lesões na pele no local de injeção.

### **Outros efeitos indesejáveis**

Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

**Muito frequentes:** podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- cansaço e pele pálida
- análises ao sangue anormais que apresentam:
  - o níveis baixos de neutrófilos, um tipo de glóbulo branco que combate a infeção, por vezes com febre
  - o contagem baixa de plaquetas sanguíneas, o que pode provocar hemorragia e nódos negros
  - o problemas no fígado
- perda de apetite
- mal-estar ou vômitos
- diarreia
- dores de estômago
- obstipação
- vermelhidão da pele
- erupção
- comichão.

**Frequentes:** podem afetar até 1 em 10 pessoas

- infeção pulmonar, incluindo bronquite ou pneumonia
- infeção no nariz ou garganta
- erupção caracterizada por uma área vermelha e plana na pele que se encontra coberta com pequenos altos
- dor muscular
- dor nas articulações
- dor nas costas e no pescoço
- dor nos braços e nas pernas
- falta de energia.

**Pouco frequentes:** podem afetar menos de 1 em 10 pessoas

- altos na pele com pus
- desconforto nos membros
- desconforto nos músculos e nos ossos
- inflamação da membrana em redor do coração.

**Desconhecido:** a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- derrames (vasos sanguíneos que se rompem perto da superfície da pele)
- bolhas
- erupção na pele que consiste em minúsculas a pequenas bolhas cheias de líquido

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Zynlonta**

Zynlonta será conservado pelo médico ou farmacêutico no hospital ou clínica em que recebe tratamento.

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro é responsável pela conservação deste medicamento e pela eliminação de quaisquer resíduos do medicamento não utilizado. A informação que se segue destina-se aos profissionais de saúde.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C). Não congelar.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Tanto a solução reconstituída como a solução para perfusão diluída não devem ser congeladas ou expostas à luz solar direta.

Zynlonta é um medicamento citotóxico. Devem ser observados os procedimentos de manuseamento e eliminação aplicáveis.

O seu médico ou farmacêutico é responsável pela eliminação correta de qualquer Zynlonta não utilizado. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Zynlonta**

- A **substância ativa** é o loncastximab tesirina. Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de loncastximab tesirina. Após a reconstituição, cada ml contém 5 mg de loncastximab tesirina.
- Os **outros componentes** são: L-histidina, monoclóridato de L-histidina, polissorbato 20, sacarose.

### **Qual o aspeto de Zynlonta e conteúdo da embalagem**

Este medicamento é um pó branco a esbranquiçado, com aparência semelhante a bolo. É fornecido num frasco para injetáveis de vidro e destina-se a utilização única. O pó tem de ser reconstituído e diluído antes da perfusão.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Suécia

**Fabricante**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Devem ser considerados os procedimentos para manuseamento e eliminação apropriados de medicamentos antineoplásicos.

**Reconstituição do pó para concentrado**

- Reconstitua cada frasco para injetáveis de pó para concentrado utilizando 2,2 ml de água esterilizada para preparações injetáveis com o fluxo direcionado contra a parede interna do frasco para injetáveis para obter uma concentração final de 5 mg/ml.
- Gire o frasco para injetáveis suavemente até que o pó esteja completamente dissolvido. Não agitar.
- Inspeccione a solução reconstituída relativamente a partículas e descoloração. A solução deve ter um aspeto transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada. Não utilizar se a solução reconstituída estiver descolorada, turva ou se contiver partículas visíveis.
- Elimine o frasco para injetáveis não utilizado após a reconstituição se o tempo de conservação tiver sido excedido.

**Diluição num saco para perfusão intravenosa**

- Retire o volume necessário de solução reconstituída do frasco para injetáveis utilizando uma seringa estéril. Elimine qualquer porção não utilizada que tenha sobrado no frasco.
- Adicione o volume da dose calculada da solução reconstituída de Zynlonta a um saco para perfusão intravenosa de 50 ml de **glucose a 5%**.
- Misture cuidadosamente o conteúdo do saco para perfusão intravenosa invertendo lentamente o saco. Não agitar.
- Não foram observadas incompatibilidades entre Zynlonta e sacos para perfusão intravenosa em materiais que entram em contacto com o medicamento, como policloreto de vinilo (PVC), poliolefina (PO) e PAB (copolímero de etileno e propileno).
- Zynlonta tem de ser administrado utilizando uma linha de perfusão específica equipada com um filtro em linha ou complementar estéril, apirogénico, de baixa ligação às proteínas (com tamanho de poros de 0,2 ou 0,22 micrómetros) e um cateter.

### Solução reconstituída

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder 4 horas refrigerada (2°C–8°C) ou 4 horas à temperatura ambiente (20°C–25°C), a menos que a reconstituição tenha tido lugar em condições assépticas controladas e validadas. A estabilidade química e física durante a utilização da solução reconstituída foi demonstrada durante até 4 horas refrigerada (2°C–8°C) ou 4 horas à temperatura ambiente (20°C–25°C).

### Solução diluída

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder 24 horas refrigerada (2°C–8°C) ou 8 horas à temperatura ambiente (20°C–25°C), a menos que a diluição tenha tido lugar em condições assépticas controladas e validadas. A estabilidade química e física durante a utilização da solução para perfusão preparada foi demonstrada durante até 24 horas à temperatura ambiente (20°C–25°C).