ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zynlonta 10 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 10 mg de loncastuximab tesirine.

Après reconstitution, chaque ml contient 5 mg de loncastuximab tesirine.

Le loncastuximab tesirine est un anticorps dirigé contre le CD19 et un conjugué d'agent alkylant, constitué d'un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant, et conjugué au SG3199, un agent alkylant cytotoxique dimère de pyrrolobenzodiazépine (PBD), par l'intermédiaire d'un agent de liaison valine-alanine clivable par les protéases. Le SG3199 attaché à l'agent de liaison est désigné comme SG3249, également connu sous le nom de tesirine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Poudre lyophilisée blanche à blanc cassé, agglomérée.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zynlonta est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) ou d'un lymphome à cellules B de haut grade (HGBL), récidivant ou réfractaire après deux lignes de traitement systémique ou plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Zynlonta doit être administré uniquement sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients cancéreux.

Posologie

La dose recommandée de Zynlonta est de 0,15 mg/kg tous les 21 jours pendant 2 cycles, suivie de 0,075 mg/kg tous les 21 jours pour les cycles suivants jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Dexaméthasone en prémédication
Sauf contre-indication, 4 mg de dexaméthasone doivent être administrés par voie orale ou intraveineuse deux fois par jour pendant 3 jours, en commençant le jour précédant l'administration de Zynlonta pour atténuer les toxicités liées aux pyrrolobenzodiazépines (PBD). Si l'administration de

dexaméthasone ne commence pas le jour précédant l'instauration de Zynlonta, l'administration de la dexaméthasone par voie orale ou intraveineuse doit commencer au moins 2 heures avant celle de Zynlonta.

Doses différées ou oubliées
Si une dose prévue de Zynlonta est oubliée, elle doit être administrée aussi rapidement que possible et le calendrier d'administration doit être ajusté pour maintenir un intervalle de 21 jours entre les doses.

Modification de la posologie
Pour une modification de la posologie en raison d'effets indésirables hématologiques et non hématologiques (voir rubrique 4.8), voir le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Modification de la posologie de Zynlonta en cas d'effets indésirables hématologiques et non hématologiques

Effets indésirables	**Sévérité**	**Modification de la posologie**
Effets indésirables hématologiques		
Neutropénie (voir rubrique 4.8)	Nombre de polynucléaires neutrophiles en valeur absolue inférieur à 1×10^9/l	Arrêter Zynlonta jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles revienne à 1×10^9/l ou plus
Thrombocytopénie (voir rubrique 4.8)	Taux de plaquettes inférieur à 50 000/µl	Arrêter Zynlonta jusqu'à ce que le taux de plaquettes revienne à 50 000/µl ou plus
Effets indésirables non hématologiques		
Œdème ou épanchement (voir rubrique 4.8)	Grade 2 ou supérieur	Arrêter Zynlonta jusqu'à ce que la toxicité baisse jusqu'au grade 1 ou inférieur
Autres effets indésirables (voir rubrique 4.8)	Grade 3 ou supérieur	Arrêter Zynlonta jusqu'à ce que la toxicité baisse jusqu'au grade 1 ou inférieur

Si l'administration est retardée de plus de 3 semaines en raison d'une toxicité liée à Zynlonta, les doses suivantes doivent être réduites de 50 %. Si la toxicité nécessite une réduction de la posologie après la deuxième dose de 0,15 mg/kg (cycle 2), le patient doit recevoir une dose de 0,075 mg/kg pour le cycle 3.
Si la toxicité réapparaît après deux réductions de la posologie consécutives à un effet indésirable, l'arrêt définitif du traitement par Zynlonta doit être envisagé.

Patients âgés
Aucun ajustement posologique de Zynlonta n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥65 ans (voir rubrique 5.1).

Insuffisance rénale
Aucun ajustement posologique de Zynlonta n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2).

Zynlonta n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr 15 à 29 ml/min). L'effet de l'insuffisance rénale sévère et de l'insuffisance rénale terminale, avec ou sans hémodialyse, sur la pharmacocinétique du loncastuximab tesirine est inconnu. Une surveillance supplémentaire des effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lors de l'administration de loncastuximab tesirine.

Pour le SG3199, les données collectées chez l'animal (rat) montrent une excrétion rénale minimale. Aucune donnée clinique n'est disponible.

Insuffisance hépatique
Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [ASAT] >LSN ou bilirubine totale >1 à 1,5 × LSN et n'importe quel taux d'ASAT).

Zynlonta n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (bilirubine totale >1,5 x LSN et n'importe quel taux d'ASAT).

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, il est recommandé de surveiller les effets indésirables.

Population pédiatrique
L'innocuité et l'efficacité du loncastuximab tesirine chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Zynlonta est administré par voie intraveineuse.

La perfusion doit être administrée en 30 minutes par une tubulure de perfusion intraveineuse.

L'extravasation de Zynlonta a été associée à une irritation, un gonflement, une douleur et/ou des lésions tissulaires, qui peuvent être graves (voir rubrique 4.8). Le site de perfusion doit être surveillé afin de détecter toute infiltration sous-cutanée éventuelle pendant l'administration du médicament.

Zynlonta doit être reconstitué et dilué dans des conditions aseptiques sous la supervision d'un professionnel de la santé. Il doit être administré à l'aide d'une tubulure de perfusion dédiée équipée d'un filtre en ligne ou additionnel, stérile, non pyrogène et à faible taux d'adsorption des protéines (pores de 0,2 ou 0,22 micromètre) et d'un cathéter.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant l'administration, voir rubrique 6.6.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament
Ce médicament contient un composant cytotoxique qui est lié de manière covalente à l'anticorps monoclonal (voir les procédures spéciales de manipulation et d'élimination à la rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Épanchement et œdème

Des épanchements et œdèmes graves ont été rapportés chez des patients traités par Zynlonta (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés en cas d'apparition ou d'aggravation d'un œdème ou d'un épanchement. Le traitement par Zynlonta doit être interrompu en cas d'œdème ou d'épanchement de grade 2 jusqu'à résolution de la toxicité. L'imagerie diagnostique doit être envisagée chez les patients qui développent des symptômes d'épanchement pleural ou péricardique, tels que l'apparition ou

l'aggravation d'une dyspnée, une douleur thoracique et/ou une ascite, telle qu'un gonflement de l'abdomen et des ballonnements. Une prise en charge médicale appropriée des œdèmes ou des épanchements doit être mise en place (voir rubrique 4.2).

Myélosuppression

Le traitement par Zynlonta peut entraîner une myélosuppression grave ou sévère, incluant une neutropénie, une thrombocytopénie et une anémie (voir rubrique 4.8).

La numération formule sanguine complète doit être surveillée avant chaque dose de Zynlonta. Les cytopénies peuvent nécessiter une surveillance plus fréquente par des analyses de laboratoire et/ou l'interruption du traitement, la réduction de la dose ou l'arrêt de Zynlonta. L'administration prophylactique de facteur de croissance granulocytaire doit être envisagée, le cas échéant (voir rubrique 4.2).

Infections

Des infections graves et fatales, y compris des infections opportunistes, ont été rapportées chez des patients traités par Zynlonta (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés afin d'identifier tout signe ou symptôme nouveau ou s'aggravant correspondant à une infection. Pour les infections de grade 3 ou 4, Zynlonta doit être arrêté jusqu'à résolution de l'infection (voir rubrique 4.2).

Photosensibilité et réactions cutanées

Des réactions cutanées graves ont été rapportées chez des patients traités par Zynlonta. Dans les études cliniques avec Zynlonta, des corticostéroïdes oraux et topiques et un traitement antiprurigineux ont été utilisés pour traiter les réactions cutanées (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés pour identifier toute apparition ou aggravation de réactions cutanées, y compris de réactions de photosensibilité. Le traitement par Zynlonta doit être interrompu en cas de réactions cutanées sévères (grade 3) jusqu'à leur résolution (voir rubrique 4.2). Il faut conseiller aux patients de réduire le plus possible ou d'éviter l'exposition à la lumière solaire naturelle ou artificielle directe, y compris l'exposition à travers des fenêtres en verre. Il convient également d'indiquer aux patients de protéger leur peau de l'exposition au soleil en portant des vêtements de protection solaire et/ou en utilisant un écran solaire. Si une réaction cutanée ou un rash apparaît, la consultation d'un dermatologue devra être envisagée (voir rubrique 5.3).

Toxicité embryo-fœtale

Zynlonta peut entraîner des lésions embryo-fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte, car il contient un composé génotoxique (SG3199), qui affecte les cellules en division active.

Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus.
Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser un moyen efficace de contraception pendant le traitement par Zynlonta et pendant 10 mois après la dernière dose. Il faut également conseiller aux hommes ayant des partenaires en âge de procréer d'utiliser un moyen efficace de contraception pendant le traitement par Zynlonta et pendant 7 mois après la dernière dose (voir rubrique 4.6).

Fertilité

Dans les études non cliniques, le loncastuximab tesirine a été associé à une toxicité testiculaire et peut donc altérer la fonction reproductrice et la fertilité des hommes (voir rubrique 5.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme concernant le loncastuximab tesirine, la tesirine libre, le SG3199 et les métabolites associés.

Aucune interaction pharmacocinétique importante sur le plan clinique n'est attendue (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez l'homme et la femme

Chez la femme
Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser un moyen efficace de contraception pendant le traitement par loncastuximab tesirine et pendant au moins 10 mois après la dernière dose.

Chez l'homme
En raison du risque de génotoxicité, il faut conseiller aux hommes ayant des partenaires en âge de procréer d'utiliser un moyen efficace de contraception pendant le traitement par loncastuximab tesirine et pendant au moins 7-mois après la dernière dose.

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du loncastuximab tesirine chez la femme enceinte. Aucune étude animale de reproduction n'a été réalisée avec le loncastuximab tesirine. Zynlonta peut entraîner une toxicité embryo-fœtale lorsqu'il est administré à une femme enceinte, car il contient un composé génotoxique (SG3199) et affecte les cellules en division active. Zynlonta n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. Zynlonta n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception.

Un test de grossesse est recommandé avant d'instaurer le traitement par Zynlonta.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur la présence de loncastuximab tesirine ou de SG3199 dans le lait maternel humain, sur les effets sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Zynlonta et pendant au moins 3 mois après l'administration de la dernière dose.

Fertilité

Selon les résultats issus des études réalisées chez l'animal, le loncastuximab tesirine peut altérer la fertilité masculine (voir rubrique 5.3). Par conséquent, il convient de conseiller aux hommes traités par ce médicament d'envisager de faire conserver des échantillons de sperme avant de commencer le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zynlonta n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des cas de fatigue ont été rapportés chez des patients prenant du loncastuximab tesirine, ce qui doit être pris en compte lors de la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le loncastuximab tesirine ont été les suivants : γ-glutamyltransférase augmentée (35,8 %), neutropénie (34,9 %), fatigue (30,2 %), anémie (28,8 %), thrombopénie (28,4 %), nausée (26,5 %), œdème périphérique (23,3 %), et rash (20,0 %). Les effets indésirables sévères (≥ grade 3) les plus fréquents ont été les suivants : neutropénie (24,2 %), γ-glutamyltransférase augmentée (17,2 %), thrombopénie (15,8 %), anémie (11,6 %) et infections (9,8 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été les suivants : neutropénie fébrile (3,3 %), douleur abdominale, dyspnée et épanchement pleural (1,9 % respectivement). L'infection pulmonaire a été identifiée comme un effet indésirable associé à une issue fatale (0,5 %).

Les effets indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement ont été les suivants : γ-glutamyltransférase augmentée (8,8 %), œdème périphérique (2,8 %), thrombopénie (1,9 %), épanchement pleural et péricardique (1,4 % respectivement).

La fréquence de la modification de la posologie ou de l'interruption du traitement en raison d'effets indésirables a été de 47,4 %. L'effet indésirable le plus fréquent conduisant à une réduction de la posologie a été la γ-glutamyltransférase augmentée (3,3 %), et les effets indésirables les plus fréquents conduisant à un report de la dose ont été la γ-glutamyltransférase augmentée (17,7 %), la neutropénie (11,2 %) et la thrombopénie (7,9 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur 215 patients atteints de DLBCL récidivant ou réfractaire qui ont reçu Zynlonta en monothérapie sous forme de perfusion intraveineuse à la dose initiale recommandée (0,15 mg/kg) dans deux études en monothérapie, parmi lesquels 145 patients ont participé à l'étude pivot de phase II ADCT-402-201 (LOTIS-2) et 70 patients à l'étude de phase I (ADCT-402-101). Ces patients ont été exposés à Zynlonta pendant une durée médiane de 45 jours (fourchette : 1 à 569 jours).

Sauf indication contraire, les fréquences des effets indésirables sont basées sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues dans les études cliniques, où une proportion des événements pour un effet indésirable peut avoir d'autres causes que le médicament, comme la maladie, d'autres médicaments ou des causes non liées.

Les effets indésirables sont présentés par système d'organes (SOC) selon la classification du MedDRA et classés par fréquence, selon les définitions suivantes : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés pour Zynlonta chez les patients adultes atteints de DLBCL récidivant ou réfractaire

SOC MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		Pneumonie[a] (y compris infection pulmonaire) Infection des voies aériennes supérieures Infection des voies aériennes inférieures	

SOC MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie Neutropénie Thrombopénie	Neutropénie fébrile	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué	Rétention liquidienne	Surcharge liquidienne
Affections du système nerveux		Léthargie	
Affections cardiaques		Épanchement péricardique	Péricardite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épanchement pleural Dyspnée[b]		
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale[c] Diarrhée Nausées Vomissement Constipation	Ascite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash Prurit Érythème	Réaction de photosensibilité Rash maculopapuleux Hyperpigmentation cutanée Éruption prurigineuse Gonflement du visage Dermatite bulleuse	Rash pustuleux
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Cervicalgie Extrémités douloureuses Dorsalgie Douleur musculosquelettique Myalgie Douleur musculosquelettique du thorax	Gêne musculosquelettique Gêne dans un membre
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique Fatigue	Œdème de la face Asthénie Gonflement périphérique Tuméfaction Douleur thoracique non cardiaque	Œdème généralisé Œdème
Investigations	γ-glutamyltransférase augmentée Aspartate aminotransférase augmentée Alanine aminotransférase augmentée Phosphatase alcaline sanguine augmentée		

a Effets indésirables associés de grade 5
b La dyspnée comprend la dyspnée et la dyspnée d'effort
c La douleur abdominale comprend la douleur abdominale, la gêne abdominale, la douleur abdominale basse et la douleur abdominale haute

Description de certains effets indésirables

Épanchement et œdème
Des épanchements et œdèmes graves se sont produits chez des patients traités par Zynlonta. Des œdèmes et épanchements de grade ≥3 sont survenus chez 5,6 % des patients. Des épanchements péricardiques de grade 3 ou 4 sont survenus chez 1,4 % des patients. Des épanchements pleuraux de grade 3 sont survenus chez 2,8 % des patients, des ascites et œdèmes périphériques chez 1,4 % des patients, respectivement, et des tuméfactions périphériques de grade 3 chez 0,5 % des patients (voir rubrique 4.4). Les épanchements et œdèmes ont conduit à l'arrêt du traitement chez 5,1 % des patients. Il n'y a pas eu de cas d'épanchement ou d'œdème avec issue fatale. Le délai médian d'apparition des épanchements et œdèmes de grade ≥3 était de respectivement 115 jours et 101 jours (voir rubrique 4.4).

Myélosuppression
Le traitement par Zynlonta peut entraîner une myélosuppression sévère. Des cas de neutropénie de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 24,2 % des patients, de thrombopénie de grade 3 ou 4 chez 15,8 % des patients et d'anémie de grade 3 ou 4 chez 11,6 % des patients. Une neutropénie fébrile est survenue chez 3,3 % des patients (voir rubrique 4.4). Une thrombopénie et une neutropénie ont conduit à l'arrêt du traitement chez respectivement 1,9 % et 0,5 % des patients. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'une anémie (voir rubrique 4.4). Le délai médian d'apparition de la neutropénie, thrombopénie et anémie de grade 3 ou 4 était de respectivement de 36,0 jours, 28,5 jours et 22,0 jours (voir rubrique 4.4).

Infections
Des infections graves et fatales, y compris des infections opportunistes, sont survenues chez des patients traités par Zynlonta. Des infections de grade ≥3 sont survenues chez 9,8 % des patients, associées à une infection fatale chez 0,5 % des patients (voir rubrique 4.4). Les infections ont conduit à l'arrêt du traitement chez 0,9 % des patients.

Réactions cutanées
Des réactions cutanées sévères sont survenues chez des patients traités par Zynlonta. Des réactions cutanées de grade 3 sont survenues chez 3,7 % des patients et comprenaient une réaction de photosensibilité (1,4 %), un rash (0,9 %), un rash pustulaire (0,5 %), un rash maculo-papulaire (0,5 %) et un érythème (0,5 %) (voir rubrique 4.4). Il n'y a pas eu de réactions cutanées de grade 4 ou 5. Trois (3) patients (1,4 %) ont arrêté Zynlonta en raison de réactions cutanées de grade 1-2, et aucun patient n'a arrêté Zynlonta en raison de réactions cutanées sévères. Le délai médian d'apparition de la photosensibilité de grade 3 était de 32,0 jours et des réactions cutanées de grade 3 autres que de photosensibilité de 56,0 jours (voir rubrique 4.4).

De graves réactions cutanées ont été rapportées chez des patients traités par Zynlonta. Dans les études cliniques menées avec Zynlonta, des corticostéroïdes oraux et topiques et un traitement antiprurigineux ont été utilisés pour traiter les réactions cutanées (voir rubrique 4.4).

Tests de la fonction hépatique
Des anomalies aux tests de la fonction hépatique d'un grade de sévérité ≥3 sont survenues chez 19,5 % des patients, avec une augmentation de la γ-glutamyltransférase (GGT) de grade 3 ou 4 chez 17,2 % des patients. L'augmentation de la GGT a entraîné un report de la dose, une réduction de la dose et un arrêt du traitement chez respectivement 17,7 %, 3,3 % et 8,8 % des patients. Une augmentation de l'alanine aminotransférase de grade 3 est survenue chez 2,8 % des patients, une augmentation de la phosphatase alcaline sanguine chez 1,4 % des patients et une augmentation de l'aspartate aminotransférase chez 0,9 % des patients. Une augmentation de la bilirubine sanguine a été observée chez 2,8 % des patients, d'un grade 3 chez 1,4 % des patients.

Expérience post-commercialisation

Les effets indésirables médicamenteux suivants ont été rapportés après la commercialisation dans le cadre de l'utilisation de Zynlonta. Ces effets étant rapportés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet liée à l'exposition au médicament de façon fiable.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : télangiectasie, cloques, rash vésiculeux (fréquence inconnue).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Un traitement symptomatique et des mesures de soins de soutien standard pour la prise en charge de toute toxicité observée doivent être appliqués.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques et immunomodulateurs, agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicament, autres anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicament, code ATC : L01FX22

Mécanisme d'action

Le loncastuximab tesirine est un conjugué anticorps-médicament (ADC) ciblant le CD19. Le composant anticorps monoclonal de type IgG1 kappa se lie au CD19 humain, une protéine transmembranaire exprimée à la surface des cellules de lignée B. La petite molécule composante est le SG3199, un dimère de PBD et un agent alkylant.

Après s'être lié au CD19, le loncastuximab tesirine est internalisé, s'en suit la libération du SG3199 par clivage protéolytique. Le SG3199 libéré se lie au petit sillon de l'ADN et forme entre les brins de l'ADN des pontages transversaux hautement cytotoxiques, induisant ainsi l'apoptose.

Effets pharmacodynamiques

Une exposition plus élevée au loncastuximab tesirine au cours du cycle 1 a été associée à une plus grande efficacité sur la fourchette de doses de 0,015-0,2 mg/kg (0,1 à 1,33 fois la dose maximale recommandée). Une exposition plus élevée au loncastuximab tesirine au cours du cycle 1 a été associée à une incidence plus élevée de certains effets indésirables de grade ≥2, notamment des réactions cutanées et unguéales, des anomalies aux tests de la fonction hépatique et une augmentation de la γ-glutamyltransférase.

Électrophysiologie cardiaque

À la dose thérapeutique maximale recommandée de 0,15 mg/kg pendant le cycle 1 et le cycle 2, le loncastuximab tesirine ne provoque pas d'augmentation moyenne majeure (c'est-à-dire >20 msec) de l'intervalle QTc.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Zynlonta a été évaluée dans ADCT-402-201 (LOTIS-2), une étude ouverte à un seul bras mené chez 145 patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) récidivant ou réfractaire après au moins deux traitements systémiques antérieurs. Les patients présentant une forte masse tumorale (définie comme toute tumeur ≥ 10 cm dans sa plus grande longueur), en raison d'un plus faible taux de réponse, et un lymphome actif du système nerveux central ont été exclus de cette étude. Les patients ont reçu Zynlonta à raison de 0,15 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 2 cycles, puis de 0,075 mg/kg toutes les 3 semaines pour les cycles suivants. Les patients ont reçu le traitement pendant un an, ou plus s'ils en retiraient un bénéfice clinique, ou jusqu'à progression de la maladie ou une toxicité inacceptable.
Parmi les 145 patients ayant reçu Zynlonta, le nombre médian de cycles était de 3 (fourchette de 1 à 26), 60 % ayant reçu trois cycles ou plus et 34 % ayant reçu cinq cycles ou plus. Douze (12) patients ont reçu une greffe de cellules souches directement après le traitement par Zynlonta.

Chez les 145 patients inclus, l'âge médian était de 66 ans (fourchette de 23 à 94 ans), 14 % avaient 75 ans ou plus, 59 % étaient des hommes et 94 % présentaient un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 à 1. L'origine ethnique a été indiquée chez 97 % des patients ; parmi ces patients, 90 % étaient blancs, 3 % étaient noirs et 2 % étaient asiatiques. Le diagnostic était un DLBCL sans autre indication (SAI) dans 88 % des cas (dont 20 % avec un DLBCL provenant d'un lymphome de bas grade) et un lymphome à cellules B de haut grade dans 7 % des cas. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3 (fourchette de 2 à 7). 43 % des patients avaient reçu 2 traitements antérieurs, 24 % 3 traitements antérieurs et 32 % plus de 3 traitements antérieurs. 63 % des patients avaient une maladie réfractaire, 17 % avaient déjà eu une greffe de cellules souches et 9 % avaient déjà reçu un traitement par cellules CAR-T (chimeric antigen receptor).

L'efficacité a été évaluée sur la base du taux de réponse global (ORR) évalué par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères de Lugano 2014 (Tableau 3). La durée médiane de suivi a été de 7,8 mois (fourchette de 0,3 à 31).

Tableau 3 : Résultats d'efficacité chez les patients présentant un DLBCL récidivant ou réfractaire

Paramètre d'efficacité	**Zynlonta N = 145**
Taux de réponse global par CRI[a], (IC à 95 %)	48,3 % (39,9, 56,7)
Taux de réponse complète (IC à 95 %)	24,8 % (18,0, 32,7)
Temps médian d'obtention de la réponse (fourchette), mois	1,3 (1,1, 8,1)
Durée de la réponse globale	**N = 70**
Médiane (IC à 95 %), mois	13,4 (6,9, NE)
IC = intervalle de confiance, NE = non estimable [a] CRI = comité de revue indépendant utilisant les critères de Lugano de 2014	

Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réponse immunitaire chez les patients traités par loncastuximab tesirine. Dans l'étude ADCT-402-201 (LOTIS-2), 0 patient sur 134 a été testé positif lors de la recherche d'anticorps contre le loncastuximab tesirine après le traitement.

Patients âgés

Parmi les 145 patients atteints de lymphome à grandes cellules B ayant reçu Zynlonta dans l'étude ADCT-402-201 (LOTIS-2), 55 % étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence globale de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zynlonta dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du lymphome non hodgkinien à grandes cellules B (LNH-B) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation de mise sur le marché conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.
L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition au loncastuximab tesirine à la posologie recommandée approuvée dans le cycle 2 et à l'état d'équilibre est présentée dans le Tableau 4. La C_{max} du loncastuximab tesirine à l'état d'équilibre était inférieure de 39,0 % à la C_{max} après la deuxième dose. Le délai pour atteindre l'état d'équilibre était d'environ 15 semaines.

Tableau 4 : Paramètres d'exposition au loncastuximab tesirine

Période	**C_{max} (ng/ml)**	**ASC_{tau} (ng • jour/ml)**
Cycle 2	2795 (36,4 %)	22 082 (46,0 %)
État d'équilibre	1705 (31,6 %)	16 265 (34,9 %)

C_{max} = Concentration sérique maximale prédite ; ASC_{tau} = Aire sous la courbe sur l'intervalle posologique.
Données présentées en tant que moyenne géométrique et coefficient de variation (CV%)

Absorption

Zynlonta est administré sous forme de perfusion intraveineuse. Aucune étude n'a été menée avec d'autres voies d'administration.

Distribution

La moyenne géométrique (CV%) du volume de distribution du loncastuximab tesirine était de 7,14 (22,9 %) l.

Études in vitro
Le SG3199 est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp), mais pas un substrat de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), du polypeptide de transport des anions organiques (OATP)1B1, de l'OATP1B3 ou du transporteur de cations organiques (OCT)1.

Le SG3199 n'inhibe pas la P-gp, la BCRP, l'OATP1B1, l'OATP1B3, le transporteur d'anions organiques (OAT)1, l'OAT3, l'OCT2, l'OCT1, la protéine d'extrusion multi-antimicrobienne (MATE)1, la MATE2-K ou la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) aux concentrations cliniquement pertinentes de SG3199 non conjugué.

Métabolisme/biotransformation

Il est probable que la partie anticorps monoclonal du loncastuximab tesirine soit métabolisée en petits peptides par des voies cataboliques. La petite molécule cytotoxique, le SG3199, est métabolisée par le CYP3A4/5 *in vitro*.

Études in vitro
Enzymes du cytochrome P450 (CYP) : Le SG3199 n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5 aux concentrations cliniquement pertinentes de SG3199 non conjugué.

Élimination

La clairance moyenne géométrique (CV%) du loncastuximab tesirine a diminué avec le temps, passant de 0,34 l/jour (53,2 %) après une dose unique à 0,26 l/jour (37,2 %) à l'état d'équilibre. La demi-vie moyenne (écart-type) du loncastuximab tesirine était de 15,8 (6,26) jours au cours du cycle 1 et de 20,5 (5,72) jours à l'état d'équilibre.

Excrétion

Les principales voies d'excrétion du SG3199 n'ont pas été étudiées chez l'être humain. Les données collectées chez l'animal (rat) montrent une excrétion rénale minimale. Aucune donnée clinique n'est disponible.

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du loncastuximab tesirine n'a été observée en fonction de l'âge (20 à 94 ans), du sexe, de l'origine ethnique (blancs vs noirs), du poids corporel (42,1 à 160,5 kg), de l'indice ECOG (0 à 2) ou de l'insuffisance rénale légère à modérée (Clcr 30 à <90 ml/min selon l'équation de Cockcroft-Gault).

Insuffisants rénaux
La clairance du loncastuximab tesirine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (Clcr 30 à <90 ml/min selon l'équation de Cockcroft-Gault) n'était pas significativement différente de celle des patients présentant une fonction rénale normale.

Pour le SG3199, les données collectées chez l'animal (rat) montrent une excrétion rénale minimale. Aucune donnée clinique n'est disponible.

Insuffisants hépatiques
Une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤LSN et ASAT >LSN, ou bilirubine totale >1 à 1,5 × LSN et n'importe quel taux d'ASAT) peut augmenter l'exposition du SG3199 non conjugué, cependant, il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du loncastuximab tesirine.

Zynlonta n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (bilirubine totale > 1,5 × LSN et n'importe quel taux d'ASAT).

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le loncastuximab tesirine ou le SG3199.

Génotoxicité

Le SG3199 s'est révélé génotoxique lors d'un test *in vitro* du micronoyau et d'un test d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains par un mécanisme clastogène. Ces résultats concordent avec l'effet pharmacologique du SG3199 en tant qu'agent de réticulation covalente de l'ADN. Les résultats d'un test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames) n'ont pas été concluants en raison de la cytotoxicité.

Toxicité pour la reproduction

Aucune étude portant sur la toxicité pour la reproduction n'a été réalisée chez l'animal avec le loncastuximab tesirine.

Cependant, le composant cytotoxique du Zynlonta, le SG3199, réticule l'ADN, est génotoxique, et est toxique pour les cellules qui se divisent rapidement, ce qui suggère qu'il a le potentiel de provoquer une toxicité embryo-fœtale.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été conduite avec le loncastuximab tesirine.

Les résultats d'études de toxicité à doses répétées avec administration intraveineuse de loncastuximab tesirine chez le singe cynomolgus indiquent un risque d'altération de la fonction de reproduction et de la fertilité masculines. L'administration de loncastuximab tesirine à des singes cynomolgus toutes les 3 semaines à raison de 0,6 mg/kg pour un total de 2 doses, ou toutes les 3 semaines à raison de 0,3 mg/kg pendant 13 semaines pour un total de 5 doses, a entraîné des effets indésirables comprenant une diminution du poids et/ou de la taille des testicules et de l'épididyme, une atrophie des tubules séminifères, une dégénérescence des cellules germinales et/ou une réduction du contenu en spermatozoïdes de l'épididyme. La dose de 0,3 mg/kg testée chez l'animal entraîne une exposition (ASC) environ 3 fois supérieure à l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'homme de 0,15 mg/kg. Les résultats n'étaient pas réversibles à la fin de la période de récupération de 12 semaines après 4 ou 13 semaines de traitement.

Toxicités

Dans des études de toxicité à doses répétées chez des singes cynomolgus, l'administration intraveineuse de loncastuximab tesirine a été associée à une toxicité rénale incluant une augmentation du poids des reins et une néphropathie avec une fibrose et une inflammation réversible variable.

Des taches cutanées noires potentiellement liées à la phototoxicité ont été observées chez les singes cynomolgus et étaient toujours présentes après une période sans traitement de 12 semaines.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Monochlorhydrate de L-histidine
Polysorbate 20
Saccharose

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé ou administré en perfusion avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon fermé

5 ans

Solution reconstituée

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 4 heures au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) ou 4 heures à température ambiante (20 C à 25 °C), à moins que la reconstitution n'ait été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée a été démontrée pendant jusqu'à 4 heures au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) ou 4 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C).

Solution diluée

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) ou 8 heures à température ambiante (20 C à 25 °C), à moins que la dilution n'ait été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution pour perfusion préparée a été démontrée pendant jusqu'à 24 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C).

Ne pas utiliser le médicament si les conditions de stockage ne respectent pas les limites indiquées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre transparent de type 1) fermé par un bouchon (caoutchouc revêtu de téflon), avec un joint en aluminium et un bouchon à charnière en plastique, contenant 10 mg de loncastuximab tesirine. Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions générales

Zynlonta contient un composant cytotoxique et doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents cytotoxiques. Les procédures de manipulation et d'élimination appropriées des médicaments antinéoplasiques et cytotoxiques doivent être respectées.

Respecter une technique aseptique appropriée tout au long de la manipulation de ce médicament.

Le produit reconstitué ne contient pas de conservateur et est destiné à être utilisé en dose unique.

Zynlonta doit être reconstitué avec de l'eau stérile pour préparations injectables et dilué dans une poche de perfusion intraveineuse contenant 5 % de glucose avant d'être administré.

La solution reconstituée et la solution diluée pour perfusion ne doivent pas être congelées ou exposées à la lumière directe du soleil.

Calcul de la posologie

Calculer la dose totale (mg) nécessaire en fonction du poids du patient et de la dose prescrite (voir rubrique 4.2).

- Plus d'un flacon peut être nécessaire pour atteindre la dose calculée.

Reconstitution de la poudre pour solution à diluer

- Reconstituer chaque flacon de poudre pour solution à diluer en utilisant 2,2 ml d'eau stérile pour injections et en veillant à diriger le jet vers la paroi intérieure du flacon pour obtenir une concentration finale de 5 mg/ml.
- Faire tournoyer délicatement le flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. Ne pas agiter.
- Contrôler visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules ou tout changement de couleur. La solution doit paraître limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Ne pas utiliser si la solution reconstituée a changé de couleur, est trouble ou contient des particules visibles.
- Jeter le flacon non utilisé après reconstitution si la durée de conservation recommandée est dépassée.

Dilution dans la poche de perfusion intraveineuse

- Prélever le volume requis de solution reconstituée dans le flacon à l'aide d'une seringue stérile. Jeter toute solution non utilisée restant dans le flacon.
- Ajouter le volume calculé de solution reconstituée de Zynlonta dans une poche de perfusion intraveineuse de 50 ml de **glucose à 5 %**.
- Mélanger délicatement la poche de perfusion intraveineuse en la retournant doucement. Ne pas agiter.
- Aucune incompatibilité n'a été observée entre Zynlonta et les poches de perfusion intraveineuse avec des matériaux en contact avec le produit en polychlorure de vinyle (PVC), polyoléfine (PO) et PAB (copolymère d'éthylène et de propylène).
- Zynlonta doit être administré à l'aide d'une tubulure de perfusion dédiée équipée d'un filtre en ligne ou additionnel, stérile, non pyrogène et à faible taux d'adsorption des protéines (pores de 0,2 ou 0,22 micromètre) et d'un cathéter.

Élimination

Zynlonta est réservé à un usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1695/001

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 décembre 2022
Date du dernier renouvellement : 15 novembre 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération de lot

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produits, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Zynlonta dans chaque état membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conviendra avec l'autorité compétente de cet état membre du contenu et du format du matériel de réduction du risque de phototoxicité, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution, et tout autre aspect du programme.

Un matériel additionnel de réduction du risque vise à réduire le risque de réactions de photosensibilité.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que, dans chaque état membre où Zynlonta est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire Zynlonta et tous les patients qui sont censés utilisés Zynlonta ont reçu le matériel de réduction des risques suivant :

- Carte de signalement patient
  - Des cartes de signalement patient sont fournies aux médecins prescripteurs de Zynlonta qui les remettent aux patients recevant Zynlonta (loncastuximab tesirine) pour un lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) ou un lymphome à cellules B de haut grade (HGBL), récidivant ou réfractaire
  - Cette carte, que les patients doivent toujours avoir sur eux, fournit les informations de sécurité importantes suivantes :
    - Le traitement par Zynlonta peut augmenter le risque de réactions de photosensibilité chez les patients
    - Les signes et symptômes des réactions de photosensibilité
    - Les instructions pour éviter l'exposition directe et indirecte à la lumière du soleil et pour contacter un professionnel de santé en cas d'éruption cutanée
    - Un message d'avertissement destiné aux professionnels de santé prenant en charge le patient à quelque moment que ce soit, y compris en situation d'urgence, indiquant que le patient utilise Zynlonta

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a, du Règlement (CE) N° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et l'innocuité du loncastuximab tesirine dans le traitement de patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) ou d'un lymphome à cellules B de haut grade (HGBL) récidivant ou réfractaire après deux lignes de traitement systémique ou plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude ADCT-402-311 (LOTIS 5), une étude de phase III comparant le loncastuximab tesirine associé au rituximab (Lonca R) et l'immunochimiothérapie chez des patients atteints de DLBCL récidivant ou réfractaire.	Q4/2025

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zynlonta 10 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Loncastuximab tesirine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 10 mg de loncastuximab tesirine.
Après reconstitution, chaque ml contient 5 mg de loncastuximab tesirine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine, polysorbate 20, saccharose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
À usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique
Ne pas agiter.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1695/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Zynlonta 10 mg, poudre pour solution à diluer
Loncastuximab tesirine
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

IV après reconstitution et dilution

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mg

6. AUTRE

Cytotoxique

B. NOTICE

Notice : information du patient

Zynlonta 10 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Loncastuximab tesirine

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Zynlonta et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Zynlonta
3. Comment est administré Zynlonta
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Zynlonta
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zynlonta et dans quels cas est-il utilisé

Zynlonta est un médicament contre le cancer qui contient la substance active loncastuximab tesirine.

Zynlonta est utilisé pour traiter les adultes présentant un certain type de cancer appelé **lymphome diffus à grandes cellules B** (DLBCL) qui :
- est revenu (rechute) après deux traitements ou plus, ou qui
- n'a pas répondu au traitement précédent (réfractaire).

Le lymphome diffus à grandes cellules B est un cancer qui se développe à partir d'un type de globules blancs appelé lymphocyte B (ou également cellules B).

Si vous avez des questions sur la façon dont Zynlonta agit ou la raison pour laquelle il vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin ou infirmier(ère).

Comment Zynlonta agit-il ?

Le loncastuximab tesirine est composé de 2 parties ; un anticorps (un type de protéine conçu pour détecter et se lier à une cible spécifique) et un agent cytotoxique (un médicament capable de tuer des cellules, y compris des cellules cancéreuses). L'anticorps contenu dans ce médicament est conçu pour se lier au CD19, une protéine présente à la surface des cellules B. Lorsque l'anticorps se lie à ces cellules, y compris les cellules cancéreuses, le médicament pénètre à l'intérieur des cellules et les détruit.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Zynlonta

Vous ne devez pas recevoir Zynlonta si vous êtes **allergique** au **loncastuximab tesirine** ou à l'un des autres **composants** contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Zynlonta si :
- vous présentez une **infection active** ou en avez eu une récemment ;
- vous avez des **problèmes de foie** ; les symptômes peuvent être notamment une coloration jaunâtre de la peau et des yeux (jaunisse). Votre médecin vous surveillera afin d'identifier tout effet indésirable ;
- vous êtes **enceinte ou prévoyez une grossesse.** Zynlonta peut nuire à votre bébé à naître (voir la rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité » pour de plus amples informations).

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des graves symptômes suivants.

Infections
Des infections graves, y compris des infections pouvant entraîner la mort, sont survenues chez des personnes traitées par Zynlonta. **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère** si vous présentez des signes ou symptômes d'infection nouveaux ou s'aggravant, listés dans la rubrique 4 sous « Effets indésirables graves ».

Rétention liquidienne
Il est possible que votre corps accumule trop de liquide pendant le traitement par Zynlonta. Cela peut être grave. **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère** si vous présentez des signes ou symptômes de rétention liquidienne listés dans la rubrique 4 sous « Effets indésirables graves ». Votre médecin vous donnera un traitement approprié pour la rétention d'eau. Si vous présentez un gonflement important, votre médecin pourra arrêter le traitement jusqu'à ce que le gonflement diminue.

Diminution du nombre de cellules sanguines (plaquettes, globules rouges et globules blancs)
Un faible taux de certaines cellules du sang (faible nombre de cellules sanguines) peut être un problème grave ou sévère. Votre médecin ou infirmier/ère surveillera le nombre de cellules dans votre sang pendant le traitement par Zynlonta. **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère** si vous présentez des signes et symptômes d'infection, listés dans la rubrique 4 sous « Effets indésirables graves ». Un faible nombre de cellules sanguines pourrait être responsable de votre infection.

Réactions cutanées
Des réactions cutanées graves sont survenues chez des personnes traitées par Zynlonta. L'exposition au soleil (y compris à travers les vitres ou les fenêtres de voiture) peut provoquer des coups de soleil intenses. Il est important d'appliquer un écran solaire et de porter des vêtements appropriés, afin de ne pas se brûler la peau. **Prévenez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère** si vous présentez des réactions nouvelles ou s'aggravant sur la peau. Les signes et symptômes de ces réactions sont listés dans la rubrique 4, sous « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ».

Enfants et adolescents
Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants ou aux adolescents de moins de 18 ans. En effet, aucune information concernant son utilisation dans ce groupe d'âge n'est disponible.

Autres médicaments et Zynlonta
Informez votre médecin si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez **prendre tout autre médicament**.

Contraception (hommes et femmes)
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par Zynlonta et pendant 10 mois après la dernière dose.

Les hommes ayant des partenaires susceptibles de commencer une grossesse **doivent utiliser un moyen de contraception efficace** pendant le traitement par Zynlonta et pendant 7 mois après la dernière dose. Parlez avec votre médecin des moyens de contraception efficaces envisageables.

Grossesse
Vous devez éviter de commencer une grossesse si vous prenez ce médicament. **Informez immédiatement votre médecin** si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être pendant le traitement par Zynlonta. Votre médecin peut vous demander de faire un test de grossesse avant de commencer le traitement par Zynlonta.

Allaitement
N'allaitez pas votre enfant pendant toute la durée du traitement et pendant les 3 mois qui suivent l'administration de la dernière dose. On ne sait pas si Zynlonta passe dans le lait maternel.

Fertilité
Zynlonta **peut provoquer des problèmes de fertilité chez l'homme**, ce qui peut affecter sa capacité à avoir des enfants. Vous pouvez vous renseigner sur la possibilité de conserver du sperme avant d'initier le traitement. Adressez-vous à votre médecin pour plus d'informations.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Zynlonta n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous présentez des réactions liées à la perfusion ou si vous vous sentez fatigué(e), faible ou étourdi(e) (voir rubrique 4), ne conduisez pas, ne faites pas de vélo et n'utilisez pas d'outils ou de machines avant de vous sentir mieux.

Voir la rubrique 4 pour plus d'informations sur les effets indésirables.

3. Comment est administré Zynlonta

Zynlonta est administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de tels traitements. Il est administré **dans une veine** sous forme de goutte-à-goutte (perfusion) **pour une durée de 30 minutes**.

La dose de médicament qui vous sera administrée dépend de votre poids corporel. La dose initiale habituelle est de 0,15 mg par kg de poids corporel.

Le tableau ci-dessous indique la dose recommandée pour chaque cycle de traitement.

Dose recommandée	Cycle
0,15 mg par kg tous les 21 jours	1er cycle
0,15 mg par kg tous les 21 jours	2e cycle
0,075 mg par kg tous les 21 jours	3e cycle et suivants

Votre médecin pourra diminuer votre dose si vous présentez des effets secondaires graves.

Prise de dexaméthasone avec Zynlonta
Au cours de votre traitement par Zynlonta, vous recevrez également un autre médicament appelé dexaméthasone pour aider à réduire les effets secondaires résultant du traitement.
Vous recevrez 4 mg de dexaméthasone soit par voie orale, soit par voie veineuse, deux fois par jour pendant trois jours, en commençant un jour avant le début de votre traitement par Zynlonta.
Si vous ne recevez pas de dexaméthasone la veille de votre traitement, celle-ci doit être administrée au moins 2 heures avant l'administration de Zynlonta.

À quelle fréquence Zynlonta est administré
Zynlonta est généralement administré toutes les 3 semaines (au premier jour d'un cycle de 21 jours).

- Votre médecin vous donnera des médicaments avant chaque perfusion pour réduire le risque d'effets secondaires.
- Votre médecin peut arrêter votre traitement, le retarder ou modifier votre dose de Zynlonta si vous souffrez d'effets secondaires graves (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).
- Votre médecin fera régulièrement des analyses de sang pour vérifier les effets secondaires de Zynlonta.
- Votre médecin décidera du nombre de cycles de traitement dont vous avez besoin.

Si vous avez reçu plus de Zynlonta que vous n'auriez dû
La perfusion vous étant administrée par votre médecin ou par un autre membre du personnel ayant reçu une formation appropriée, un surdosage est peu probable. Si, par inadvertance, vous recevez trop de médicaments, votre médecin vous surveillera et vous donnera un traitement supplémentaire si nécessaire.

Si vous oubliez une dose de zynlonta
Si vous oubliez une dose de Zynlonta, celle-ci doit être administrée dès que possible. Il se peut que vous deviez changer la date d'administration de la prochaine dose prévue afin que celle-ci soit administrée 21 jours après l'administration de la dose manquée. Il convient de maintenir l'intervalle de 21 jours entre les doses.

Si vous arrêtez de recevoir Zynlonta
Vous ne devez pas arrêter le traitement prématurément sans en parler d'abord à votre médecin.

Le traitement du lymphome par Zynlonta requiert généralement un certain nombre de perfusions. Le nombre de perfusions que vous recevrez dépendra de votre réponse au traitement. Par conséquent, même si vous voyez vos symptômes s'améliorer, vous devez continuer à recevoir Zynlonta jusqu'à ce que votre médecin décide d'arrêter le traitement. Si le traitement est arrêté trop tôt, vos symptômes peuvent réapparaître.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables ci-après ont été rapportés avec ce médicament :

Effets indésirables graves

Infections
Des infections graves, y compris des infections pouvant entraîner la mort, sont survenues chez des personnes traitées par Zynlonta. **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère** si vous présentez l'un des signes et symptômes suivants :
- fièvre
- frissons
- symptômes de type grippal (toux, fatigue ou faiblesse, et douleurs dans le corps)
- sévères maux de tête
- coupures ou éraflures rouges, chaudes, enflées ou douloureuses

Rétention liquidienne
Il est possible que votre corps accumule trop de liquide pendant le traitement par Zynlonta. Cela peut être grave. Vous pouvez présenter un gonflement dans diverses parties du corps, notamment les mains, les pieds (très fréquent) et l'abdomen (fréquent), ou autour des organes internes tels que le cœur (fréquent) et les poumons (très fréquent).

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des signes et symptômes suivants :

- douleurs thoraciques (fréquent)
- difficultés à respirer (très fréquent)
- gonflement de n'importe quelle partie du corps (très fréquent)

Faible nombre de cellules sanguines
Un faible nombre de cellules sanguines (très fréquent) peut être un problème grave ou sévère. Votre médecin ou infirmier/ère surveillera votre numération sanguine pendant le traitement par Zynlonta. **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère** si vous remarquez des ecchymoses ou des saignements, ou l'un des signes et symptômes d'infections ci-dessus.

Réactions cutanées
Des réactions cutanées (fréquent) sont survenues chez des personnes traitées par Zynlonta. Certaines peuvent être graves. **Prévenez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère** si vous présentez des réactions nouvelles ou s'aggravant sur la peau, y compris :

- une sensibilité à la lumière du soleil, notamment des réactions semblables à celles des coups de soleil, telles que la desquamation de la peau et l'irritation après une exposition à la lumière
- une éruption cutanée qui démange
- la formation de vésicules
- des taches plus foncées sur la peau
- une irritation, un gonflement, une douleur et/ou des lésions sur la peau au site d'injection.

Autres effets indésirables
Prévenez votre médecin ou infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets secondaires suivants :

Très fréquents : pouvant toucher plus de 1 personne sur 10

- fatigue et pâleur de la peau
- tests sanguins anormaux montrant :
  - un faible taux de neutrophiles, un type de globules blancs qui luttent contre l'infection, parfois avec de la fièvre
  - un faible taux de plaquettes sanguines pouvant entraîner des saignements et des ecchymoses
  - des problèmes de foie
- perte d'appétit
- sensation de malaise ou vomissements
- diarrhée
- douleurs d'estomac
- constipation
- rougissement de la peau
- éruption cutanée
- démangeaisons.

Fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- infection des poumons, notamment bronchite ou pneumonie
- infection du nez et de la gorge
- éruption cutanée caractérisée par une zone plate et rouge sur la peau, couverte de petites bosses surélevées
- douleurs musculaires
- douleurs articulaires
- douleurs dans le dos et la nuque
- douleurs dans les bras et les jambes
- manque d'énergie.

Peu fréquents : pouvant toucher moins de 1 personne sur 10

- bosses remplies de pus sur la peau
- gêne dans un membre

- inconfort musculaire et osseux
- inflammation de la membrane qui entoure le cœur.

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles
- varicosités (vaisseaux sanguins dilatés situés sous la peau)
- cloques
- éruption composée de cloques minuscules à petites remplies de liquide

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zynlonta

Zynlonta sera conservé par le médecin et le pharmacien à l'hôpital ou à la clinique où vous recevez le traitement.
Il relève de la responsabilité de votre médecin, pharmacien ou infirmier(ère) de conserver ce médicament et d'éliminer correctement tout produit non utilisé. Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de la santé.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
La solution reconstituée et la solution diluée pour perfusion ne doivent pas être congelées ou exposées à la lumière directe du soleil.

Zynlonta est un agent cytotoxique. Les procédures spéciales de manipulation et d'élimination applicables doivent être suivies.

Votre médecin ou pharmacien s'occupera d'éliminer de façon appropriée tout reste de Zynlonta inutilisé. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zynlonta
- La **substance active** est le loncastuximab tesirine. Chaque flacon contient 10 mg de loncastuximab tesirine. Après reconstitution, chaque ml contient 5 mg de loncastuximab tesirine.
- Les **autres composants** sont les suivants : L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine, polysorbate 20, saccharose.

Comment se présente Zynlonta et contenu de l'emballage extérieur
Ce médicament est une poudre blanche à blanc cassé, agglomérée. Il est présenté dans un flacon en verre et est destiné à un usage unique seulement. La poudre doit être reconstituée et diluée avant perfusion.

Chaque boîte contient 1 flacon.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Suède

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées.

L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Les procédures habituelles pour la manipulation et la destruction des médicaments anticancéreux doivent être observées.

Reconstitution de la poudre pour solution à diluer

- Reconstituer chaque flacon de poudre pour solution à diluer en utilisant 2,2 ml d'eau stérile pour injections et en veillant à diriger le jet vers la paroi intérieure du flacon pour obtenir une concentration finale de 5 mg/ml.
- Faire tournoyer délicatement le flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. Ne pas agiter.
- Contrôler visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules ou tout changement de couleur. La solution doit paraître limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Ne pas utiliser si la solution reconstituée a changé de couleur, est trouble ou contient des particules visibles.
- Jeter le flacon non utilisé après reconstitution si la durée de conservation recommandée est dépassée.

Dilution dans la poche de perfusion intraveineuse

- Prélever le volume requis de solution reconstituée dans le flacon à l'aide d'une seringue stérile. Jeter toute solution non utilisée restant dans le flacon.
- Ajouter le volume calculé de solution reconstituée de Zynlonta dans une poche de perfusion intraveineuse de 50 ml de **glucose à 5 %**.
- Mélanger délicatement la poche de perfusion intraveineuse en la retournant doucement. Ne pas agiter.
- Aucune incompatibilité n'a été observée entre Zynlonta et les poches de perfusion intraveineuse avec des matériaux en contact avec le produit en polychlorure de vinyle (PVC), polyoléfine (PO) et PAB (copolymère d'éthylène et de propylène).
- Zynlonta doit être administré à l'aide d'une tubulure de perfusion dédiée équipée d'un filtre en ligne ou additionnel, stérile, non pyrogène et à faible taux d'adsorption des protéines (pores de 0,2 ou 0,22 micromètre) et d'un cathéter.

Solution reconstituée

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 4 heures au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) ou 4 heures à température ambiante (20 C à 25 °C), à moins que la reconstitution n'ait été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée a été démontrée pendant jusqu'à 4 heures au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) ou 4 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C).

Solution diluée

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) ou 8 heures à température ambiante (20 C à 25 °C), à moins que la dilution n'ait été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution pour perfusion préparée a été démontrée pendant jusqu'à 24 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C).