sobi

Zynlonta 10 mg
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Loncastuximab tesirin.

Nach der Rekonstitution enthält jeder Milliliter 5 mg Loncastuximab tesirin.

Loncastuximab tesirin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat aus einem auf CD19 abzielenden Antikörper und einem alkylierenden Wirkstoff. Der Antikörper ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Kappa-Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert wird. Das Konjugat ist SG3199, ein Pyrrolobenzodiazepin-(PBD-)Dimer, das als zytotoxisches Alkylans wirkt. Dieses ist über einen proteolytisch spaltbaren Valin-Alanin-Linker an den Antikörper gebunden. SG3199 wird in seiner Bindung an den Linker SG3249 bzw. Tesirin genannt.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche Zynlonta enthält 0,4 mg (0,2 mg/ml) Polysorbat 20.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Weißes bis gebrochen weißes lyophilisiertes Pulver, das wie eine geformte Masse („*cake*“) aussieht.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zynlonta wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell- Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zynlonta darf nur unter Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der Erfahrung mit der Diagnostik und Behandlung von Krebserkrankungen hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Zynlonta beträgt 0,15 mg/kg alle 21 Tage für 2 Zyklen, gefolgt von 0,075 mg/kg alle 21 Tage für nachfolgende Zyklen, bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer nicht vertretbaren Toxizität.

Dexamethason-Prämedikation
Sofern nicht kontraindiziert, werden, um durch Pyrrolobenzodiazepin (PBD) bedingte toxische Wirkungen abzumildern, 3 Tage lang zweimal täglich oral oder intravenös 4 mg Dexamethason verabreicht, beginnend am Tag vor der Gabe von Zynlonta. Wird die Dexamethason-Prämedikation nicht am Tag vor der Zynlonta-Gabe begonnen, sollte mindestens 2 Stunden vor der Zynlonta-Gabe mit einer oralen oder intravenösen Dexamethason-Gabe begonnen werden.

Verspätete oder ausgelassene Dosen
Wurde eine geplante Zynlonta-Dosis nicht gegeben, so ist die Dosis so bald wie möglich nachzuholen. Anschließend ist das Dosisregime so anzupassen, dass der Abstand von 21 Tagen zwischen den Dosen erhalten bleibt.

Dosismodifikationen
Tabelle 1 enthält Informationen zu Dosismodifikationen bei Auftreten von hämatologischen oder nicht-hämatologischen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8).

Siehe Tabelle 1

Wenn die Gabe von Zynlonta wegen einer durch Zynlonta bedingten Toxizität um mehr als 3 Wochen aufgeschoben wird, sollten die nachfolgenden Dosen um 50 % reduziert werden. Wenn nach der zweiten Dosis von 0,15 mg/kg (Zyklus 2) eine Toxizität eintritt, die eine Dosisreduktion erfordert, sollte der Patient in Zyklus 3 die Dosis von 0,075 mg/kg erhalten.
Tritt die Toxizität nach zwei wegen Nebenwirkungen erfolgten Dosisreduktionen erneut auf, ist zu erwägen, die Behandlung mit Zynlonta auf Dauer abzubrechen.

Ältere Menschen
Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung von Zynlonta erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Dosisanpassung von Zynlonta erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Zynlonta wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (CLCr von 15 bis 29 ml/min) nicht untersucht. Die Auswirkungen einer schweren Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder terminalen Niereninsuffizienz (mit oder ohne Hämodialyse) auf die Pharmakokinetik von Loncastuximab tesirin sind nicht bekannt. Gegebenenfalls ist eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen erforderlich, wenn diese Patienten Loncastuximab tesirin erhalten.

Für SG3199 zeigen Daten aus einem Tiermodell (Ratte) eine minimale renale Exkretion. Es liegen keine klinischen Daten vor.

Beeinträchtigung der Leber
Bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Leber (Gesamtbilirubin ≤ Obergrenze des Normbereichs [OGN] und Aspartataminotransferase [AST] > OGN oder Gesamtbilirubin > 1 bis 1,5 × OGN und beliebige AST) wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Zynlonta wurde bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Beeinträchtigung der Leber (Gesamtbilirubin > 1,5 × OGN und beliebige AST) nicht untersucht.

Bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber wird eine Überwachung auf Nebenwirkungen empfohlen.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Loncastuximab tesirin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zynlonta ist für die intravenöse Anwendung bestimmt.

Die Infusion wird über die Dauer von 30 Minuten über einen intravenösen Zugang verabreicht.

Ein Austreten von Zynlonta in das umgebende Gewebe (Extravasation) war mit Reizung, Schwellung, Schmerzen und/oder Gewebeschädigung verbunden. Diese können schwer ausgeprägt sein (siehe Abschnitt 4.8). Während der Gabe des Arzneimittels sollte die Infusionsstelle auf eine mögliche subkutane Infiltration überwacht werden.

Tabelle 1: Modifikationen der Zynlonta-Dosis bei hämatologischen oder nicht-hämatologischen Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Schweregrad	Dosismodifikation
Hämatologische Nebenwirkungen		
Neutropenie (siehe Abschnitt 4.8)	Absolute Neutrophilenzahl unter 1×10^9/l	Mit der Gabe von Zynlonta warten, bis die Neutrophilenzahl wieder bei 1×10^9/l oder darüber liegt
Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.8)	Thrombozytenzahl unter 50.000/µl	Mit der Gabe von Zynlonta warten, bis die Thrombozytenzahl wieder bei 50.000/µl oder darüber liegt
Nicht-hämatologische Nebenwirkungen		
Ödem oder Erguss (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 2 oder höher	Mit der Gabe von Zynlonta warten, bis die Toxizität auf den Grad 1 oder darunter abgeklungen ist
Andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8)	Grad 3 oder höher	Mit der Gabe von Zynlonta warten, bis die Toxizität auf den Grad 1 oder darunter abgeklungen ist

Zynlonta muss unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal und mit aseptischer Technik rekonstituiert und verdünnt werden. Es muss über ein eigenes Infusionsset, bestehend aus einem sterilen, nicht-pyrogenen In-line- oder Add-on-Filter (Porengröße von 0,2 oder 0,22 Mikrometer) mit geringer Proteinbindung und einem Infusionsschlauch, gegeben werden.

Für Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels
Dieses Arzneimittel enthält eine zytotoxische Komponente, die kovalent an den monoklonalen Antikörper gebunden ist (siehe Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung").

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Erguss und Ödem

Bei mit Zynlonta behandelten Patienten wurden schwerwiegende Fälle von Erguss und Ödem beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sind auf neue oder sich verstärkende Ödeme oder Ergussbildungen zu beobachten. Wenn ein Ödem oder Erguss vom Grad 2 vorliegt, soll mit der nächsten Gabe von Zynlonta gewartet werden, bis die Toxizität abklingt. Bei Patienten, bei denen Symptome eines Pleuraergusses oder Perikardergusses auftreten, wie neue oder sich verschlechternde Dyspnoe, Brustschmerz und/oder Aszites (z. B. Schwellung im Abdomen und Blähungen), ist eine diagnostische Bildgebung zu erwägen. Ein Ödem oder Erguss ist angemessen zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit sich verstärkenden Ergussbildungen oder Ödemen und Anzeichen oder Symptomen von Gewichtszunahme, schwerer Hypotonie, Hypalbuminämie und/oder Hämokonzentration (Anstieg von Hämoglobin/Hämatokrit usw.) ist ein Kapillarlecksyndrom in Betracht zu ziehen und eine angemessene Behandlung einzuleiten.

Myelosuppression

Die Behandlung mit Zynlonta kann eine schwerwiegende oder schwere Myelosuppression einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Vor jeder Gabe von Zynlonta ist das große Blutbild (Differentialblutbild) zu kontrollieren. Wenn Zytopenien vorliegen, sind gegebenenfalls häufigere Kontrollen der Laborwerte und/oder eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Zynlonta erforderlich. Sofern geeignet, ist die prophylaktische Gabe eines Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor zu erwägen (siehe Abschnitt 4.2).

Infektionen

Bei mit Zynlonta behandelten Patienten wurden tödliche und schwerwiegende Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen und Sepsis, gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sind auf neue oder sich verstärkende, auf eine Infektion hinweisende Anzeichen und Symptome zu überwachen. Im Fall einer Infektion vom Grad 3 oder 4 sollte die Gabe von Zynlonta unterbrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist (siehe Abschnitt 4.2).

Lichtempfindlichkeitsreaktionen und Hautreaktionen

Bei mit Zynlonta behandelten Patienten wurden schwerwiegende Hautreaktionen gemeldet. In klinischen Studien mit Zynlonta wurden Hautreaktionen mit oralen und topischen Corticosteroiden und einer antipruriginösen Therapie behandelt (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sind auf neue oder sich verstärkende Hautreaktionen, einschließlich Lichtempfindlichkeitsreaktionen, zu überwachen. Im Fall einer schweren (Grad 3) Hautreaktion sollte die Gabe von Zynlonta unterbrochen werden, bis die Reaktion abgeklungen ist (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, die Exposition gegenüber direktem natürlichem oder künstlichem Sonnenlicht, einschließlich der Exposition durch Glasfenster, zu minimieren oder zu vermeiden. Darüber hinaus sind sie anzuhalten, die Haut durch sonnendichte Kleidung und/oder Sonnenschutzmittel vor Sonneneinstrahlung zu schützen. Bei Auftreten einer Hautreaktion oder eines Ausschlags ist gegebenenfalls ein Hautarzt aufzusuchen (siehe Abschnitt 5.3).

Embryofetale Toxizität

Da Zynlonta eine genotoxische Komponente (SG3199) beinhaltet, welche Zellen beeinflusst, die sich aktiv teilen, kann es bei der Gabe an eine Schwangere den Embryo oder Feten schädigen.

Schwangere sind auf das potenzielle Risiko für den Feten aufzuklären.
Frauen, die schwanger werden können, sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Zynlonta und für die Dauer von 10 Monaten nach der letzten Dosis eine effektive Schwangerschaftsverhütung durchführen müssen. Männer mit Partnerinnen, die schwanger werden können, sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Zynlonta und für die Dauer von 7 Monaten nach der letzten Dosis eine effektive Schwangerschaftsverhütung durchführen müssen (siehe Abschnitt 4.6).

Fertilität

In nicht-klinischen Studien war Loncastuximab tesirin mit toxischen Wirkungen auf die Hoden verbunden. Entsprechend kann es bei Männern die reproduktive Funktion und die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

Polysorbate

Dieses Arzneimittel enthält 0,4 mg Polysorbat 20 pro Durchstechflasche, entsprechend 0,2 mg/ml.

Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien mit Loncastuximab tesirin, freiem Tesirin, SG3199 und zugehörigen Metaboliten zur Erfassung von Wechselwirkungen beim Menschen durchgeführt.

Es werden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Wechselwirkungen erwartet (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen, die schwanger werden können/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen
Frauen, die schwanger werden können, sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Zynlonta und für die Dauer von 10 Monaten nach der letzten Dosis eine effektive Schwangerschaftsverhütung durchführen müssen.

Männer
Da das Arzneimittel ein genotoxisches Potential hat, sind Männer mit Partnerinnen, die schwanger werden können, darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Zynlonta und für die Dauer von 7 Monaten nach der letzten Dosis eine effektive Schwangerschaftsverhütung durchführen müssen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Loncastuximab tesirin bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien mit Loncastuximab tesirin durchgeführt.
Da Zynlonta eine genotoxische Komponente (SG3199) beinhaltet und sich aktiv teilende Zellen beeinflusst, kann es bei Gabe an eine Schwangere den Embryo oder Feten schädigen. Die Anwendung von Zynlonta während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Frau überwiegt das potenzielle Risiko für den Feten. Zynlonta wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Vor Beginn der Behandlung mit Zynlonta sollte ein Schwangerschaftstest erfolgen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Auftreten von Loncastuximab tesirin oder SG3199 in der menschlichen Muttermilch oder zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder die Milchbildung vor. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Zynlonta und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Auf Grundlage der Ergebnisse von tierexperimentellen Studien kann Loncastuximab tesirin bei Männern die Fertilität beeinträch-

tigen (siehe Abschnitt 5.3). Daher sind Männer, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, über die Möglichkeit aufzuklären, vor Behandlungsbeginn Samenproben zu konservieren und in einer Samenbank aufbewahren zu lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zynlonta hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings wurde bei mit Loncastuximab tesirin behandelten Patienten über Ermüdung (Fatigue) berichtet, was beim Führen eines Fahrzeugs und Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten unter Loncastuximab tesirin gemeldeten Nebenwirkungen waren γ-Glutamyltransferase erhöht (35,8 %), Neutropenie (34,9 %), Ermüdung (Fatigue) (30,2 %), Anämie (28,8 %), Thrombozytopenie (28,4 %), Übelkeit (26,5 %), periphere Ödeme (23,3 %) und Ausschlag (20,0 %). Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (Grad ≥ 3) waren Neutropenie (24,2 %), γ-Glutamyltransferase erhöht (17,2 %), Thrombozytopenie (15,8 %), Anämie (11,6 %) und Infektionen (9,8 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren febrile Neutropenie (3,3 %), Abdominalschmerz, Dyspnoe und Pleuraerguss (jeweils 1,9 %). Lungeninfektionen wurden als mit einem tödlichen Verlauf assoziierte Nebenwirkung identifiziert (0,5 %).

Die häufigsten zu einem Abbruch der Behandlung führenden Nebenwirkungen waren γ-Glutamyltransferase erhöht (8,8 %), periphere Ödeme (2,8 %), Thrombozytopenie (1,9 %), Pleura- und Perikarderguss (jeweils 1,4 %).

Die Häufigkeit einer Dosismodifikation oder Unterbrechung der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen betrug 47,4 %. Die häufigste zu einer Dosisreduktion führende Nebenwirkung war γ-Glutamyltransferase erhöht (3,3 %) und die häufigsten zu einem Aufschub der nächsten Dosis führenden Nebenwirkungen waren γ-Glutamyltransferase erhöht (17,7 %), Neutropenie (11,2 %) und Thrombozytopenie (7,9 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen basieren auf 215 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die in zwei Monotherapie-Studien Zynlonta als Einzelsubstanz in Form einer intravenösen Infusion in der empfohlenen Anfangsdosis (0,15 mg/kg) erhielten. Von diesen nahmen 145 Patienten an der Phase-II-Zulassungsstudie ADCT-402-201 (LOTIS-2) und 70 Patienten an der Phase-I-Studie (ADCT-402-101) teil. Die Dauer der Exposition gegenüber Zynlonta betrug bei diesen Patienten im Median 45 Tage (Spannweite: 1 bis 569 Tage).

Sofern nicht anders angegeben, beruhen die Häufigkeiten der Nebenwirkungen auf den Häufigkeiten aller Nebenwirkungen in den klinischen Studien, wobei ein Teil der Nebenwirkungen andere Ursachen als das Arzneimittel haben kann, wie z. B. die Erkrankung, andere Arzneimittel oder nicht damit zusammenhängende Ursachen.

Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeitskategorie angegeben: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erguss und Ödem

Bei mit Zynlonta behandelten Patienten traten schwerwiegende Fälle von Erguss und Ödem auf. Bei 5,6 % der Patienten waren ein Ödem und Erguss vom Grad ≥ 3, bei 1,4 % der Patienten ein Perikarderguss vom Grad 3 oder 4, bei 2,8 % der Patienten ein Pleuraerguss vom Grad 3, bei jeweils 1,4 % der Patienten ein peripheres Ödem oder ein

Tabelle 2: Bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL unter Zynlonta gemeldete Nebenwirkungen

MedDRA-SOC	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt[d]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pneumonie[a] (schließt Lungeninfektion ein) Infektion der oberen Atemwege Sepsis Infektion der unteren Atemwege		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Neutropenie Thrombozytopenie	Febrile Neutropenie		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert	Flüssigkeitsretention	Überwässerung	
Erkrankungen des Nervensystems		Lethargie		
Herzerkrankungen		Perikarderguss	Perikarditis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pleuraerguss Dyspnoe[b]			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz[c] Diarrhö Übelkeit Erbrechen Obstipation	Aszites		
Erkankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag Pruritus Erythem	Bullöse Dermatitis Lichtempfindlichkeitsreaktion Schwellendes Gesicht Makulo-papulöser Ausschlag Juckender Ausschlag Hauthyperpigmentierung	Pustulöser Ausschlag	Teleangiektasie Blase Blasiger Hautausschlag Kutane kollagenöse Vaskulopathie

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA-SOC	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt[d]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Nackenschmerzen Schmerzen in einer Extremität Rückenschmerzen Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems Myalgie Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	Muskuloskelettale Beschwerden Gliederbeschwerden	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem Ermüdung (Fatigue)	Gesichtsödem Asthenie Periphere Schwellung Schwellung Thoraxschmerz nicht-kardialen Ursprungs	Generalisiertes Ödem Ödem	
Untersuchungen	γ-Glutamyltransferase erhöht Aspartataminotransferase erhöht Alaninaminotransferase erhöht Alkalische Phosphatase im Blut erhöht			

[a] Im Zusammenhang stehende Nebenwirkungen vom Grad 5
[b] Dyspnoe schließt Dyspnoe und Belastungsdyspnoe ein
[c] Abdominalschmerz schließt Abdominalschmerz, Abdominale Beschwerden, Schmerzen Unterbauch und Schmerzen Oberbauch ein
[d] Diese Nebenwirkungen wurden aus den Postmarketing-Berichten zu Zynlonta identifiziert. Da diese Reaktionen freiwillig von einer Population unbekannter Größe gemeldet werden, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig zu bestimmen oder einen Kausalzusammenhang mit der Exposition herzustellen.

Aszites vom Grad 3 und bei 0,5 % der Patienten eine periphere Schwellung vom Grad 3 zu verzeichnen (siehe Abschnitt 4.4). Bei 5,1 % der Patienten führte ein Erguss oder Ödem zum Abbruch der Behandlung. Es gab keine Todesfälle infolge eines Ergusses oder Ödems. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ergusses oder Ödems vom Grad ≥ 3 betrug 115 Tage bzw. 101 Tage (siehe Abschnitt 4.4).

Myelosuppression
Die Behandlung mit Zynlonta kann eine schwere Myelosuppression hervorrufen. Bei 24,2 % der Patienten kam es zu einer Neutropenie vom Grad 3 oder 4, bei 15,8 % zu einer Thrombozytopenie vom Grad 3 oder 4 und bei 11,6 % zu einer Anämie vom Grad 3 oder 4. Eine febrile Neutropenie trat bei 3,3 % der Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4). Bei 1,9 % und 0,5 % der Patienten führte eine Thrombozytopenie bzw. Neutropenie zum Abbruch der Behandlung. Kein Patient brach die Behandlung wegen einer Anämie ab (siehe Abschnitt 4.4). Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Grad 3 oder 4 Neutropenie, Thrombozytopenie oder Anämie betrug 36,0 Tage, 28,5 Tage bzw. 22,0 Tage (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen
Bei mit Zynlonta behandelten Patienten traten tödliche und schwerwiegende Infektionen auf, einschließlich opportunistischer Infektionen und Sepsis. Infektionen des Grades ≥ 3 traten bei 9,8 % der Patienten auf, wobei bei 0,5 % der Patienten eine tödliche Infektion auftrat (siehe Abschnitt 4.4). Bei 0,9 % der Patienten führte eine Infektion zum Abbruch der Behandlung.

Hautreaktionen
Bei mit Zynlonta behandelten Patienten traten schwere Hautreaktionen auf. Bei 3,7 % der Patienten traten Hautreaktionen vom Grad 3 auf. Dazu gehörten Lichtempfindlichkeitsreaktion (1,4 %), Ausschlag (0,9 %), Ausschlag pustulös (0,5 %), Ausschlag makulopapulös (0,5 %) und Erythem (0,5 %) (siehe Abschnitt 4.4). Es gab keine Grad 4 oder Grad 5 Hautreaktionen. Drei (3) Patienten (1,4 %) brachen die Behandlung mit Zynlonta wegen einer Grad 1 – 2 Hautreaktion ab. Kein Patient brach die Behandlung mit Zynlonta wegen einer schweren Hautreaktion ab. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Grad 3 Lichtempfindlichkeitsreaktion betrug 32,0 Tage und die mediane Zeit bis zum Auftreten einer anderen Grad 3 Hautreaktion betrug 56,0 Tage (siehe Abschnitt 4.4).

Bei mit Zynlonta behandelten Patienten wurden schwerwiegende Hautreaktionen gemeldet. In klinischen Studien mit Zynlonta wurden Hautreaktionen mit oralen und topischen Corticosteroiden und einer antipruriginösen Therapie behandelt (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionstests
Abnormale Leberfunktionstests des Schweregrads ≥ 3 traten bei 19,5 % der Patienten auf, wobei 17,2 % der Patienten eine Grad 3 oder 4 Erhöhung der γ-Glutamyltransferase (GGT) hatten. Eine erhöhte GGT führte bei 17,7 % der Patienten zu einer Dosisverzögerung, bei 3,3 % der Patienten zu einer Dosisreduktion und bei 8,8 % der Patienten zum Behandlungsabbruch. Eine erhöhte Alaninaminotransferase vom Grad 3 wurde bei 2,8 % der Patienten, eine erhöhte alkalische Phosphatase im Blut bei 1,4 % und eine erhöhte Aspartataminotransferase bei 0,9 % der Patienten festgestellt. Erhöhte Bilirubinwerte im Blut wurden bei 2,8 % der Patienten festgestellt, wobei bei 1,4 % der Patienten ein Grad 3 auftrat.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen über:

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Die symptomatische Behandlung und supportive Maßnahmen sollten zur Behandlung von Toxizitäten angewandt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX22

Wirkmechanismus

Loncastuximab tesirin ist ein auf CD19 abzielendes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC). Die aus dem monoklonalen IgG1-Kappa-Antikörper bestehende Komponente bindet an humanes CD19, ein Transmembran-Protein, welches auf der Oberfläche von Zellen exprimiert wird, die von der B-Zell-Linie abstammen. Die SG3199-Komponente gehört zur Gruppe der kleinen Moleküle und ist ein als Alkylans wirkendes PBD-Dimer.

Nach Bindung an CD19 wird Loncastuximab tesirin in die Zelle aufgenommen, wo es nach proteolytischer Spaltung SG3199 freisetzt. Das freigesetzte SG3199 bindet an die kleine Furche der DNA und bildet stark zytotoxische Crosslinks zwischen DNA-Strängen, was in der Folge den Zelltod induziert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Eine höhere Loncastuximab tesirin-Exposition in Zyklus 1 war über die Dosisspanne von 0,015–0,2 mg/kg (das 0,1- bis 1,33-fache der maximalen empfohlenen Dosis) mit einer höheren Wirksamkeit verbunden. Eine höhere Loncastuximab tesirin-Exposition in Zyklus 1 war mit einer höheren Inzidenz einiger Nebenwirkungen vom Grad ≥ 2, darunter Reaktionen im Bereich der Haut und Nägel, abnormale Leberfunktionstests und erhöhte γ-Glutamyltransferase, assoziiert.

Elektrophysiologie des Herzens

Loncastuximab tesirin verursacht unter der maximalen empfohlenen therapeutischen Dosis von 0,15 mg/kg in Zyklus 1 und Zyklus 2 keine ausgeprägte mittlere Verlängerung (d. h. > 20 msec) des QTc-Intervalls.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Zynlonta wurde in der unverblindeten einarmigen Studie ADCT-402-201 (LOTIS-2) untersucht, an der 145 Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) teilnahmen, die zuvor mindestens 2 systemische Behandlungsregime erhalten hatten. Patienten mit großer Tumormasse (Bulky Disease, definiert als jeder Tumor von ≥ 10 cm in seiner längsten Abmessung) waren wegen einer reduzierten Ansprechrate von der Studie ausgeschlossen. Ebenso waren Patienten mit aktivem Lymphom des Zentralnervensystems ausgeschlossen. Die Patienten erhielten über 2 Zyklen Zynlonta 0,15 mg/kg im Abstand von 3 Wochen und anschließend in nachfolgenden Zyklen 0,075 mg/kg alle 3 Wochen. Die Behandlung erfolgte für die Dauer von 1 Jahr oder bei Vorliegen eines klinischen Nutzens länger bzw. bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer nicht vertretbaren Toxizität.

Unter den 145 Patienten, die Zynlonta erhielten, betrug die mediane Anzahl von Zyklen 3 (Spannweite: 1 bis 26); 60 % erhielten drei oder mehr Zyklen und 34 % erhielten fünf oder mehr Zyklen. Zwölf (12) Patienten erhielten direkt im Anschluss an die Behandlung mit Zynlonta eine Stammzelltransplantation.

Das mediane Alter der 145 Studienteilnehmer betrug 66 Jahre (Spannweite: 23 bis 94) und 14 % waren 75 Jahre oder älter, 59 % waren männlich und 94 % hatten einen Performance Status gemäß *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) von 0 bis 1. Bei 97 % der Patienten war die ethnische Herkunft angegeben und von diesen waren 90 % weiß, 3 % schwarz und 2 % asiatisch. Bei 88 % lautete die Diagnose nicht weiter spezifiziertes DLBCL (NOS) (darunter 20 % mit aus einem niedriggradigen Lymphom hervorgegangenem DLBCL) und bei 7 % hochgradiges B-Zelllymphom. Die mediane Anzahl von Vorbehandlungen betrug 3 (Spannweite: 2 bis 7): 43 % der Patienten hatten 2 vorherige Therapien, 24 % hatten 3 vorherige Therapien und 32 % mehr als 3 vorherige Therapien erhalten. Bei 63 % der Patienten lag eine refraktäre Erkrankung vor und 17 % hatten bereits eine Stammzelltransplantation und 9 % eine CAR-T-Zell-Therapie (CAR = chimärer Antigen-Rezeptor) erhalten.

Die Wirksamkeit wurde auf Grundlage der Gesamtansprechrate (ORR) gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges Gremium (IRC für *Independent Review Committee*) anhand der Lugano-Kriterien aus dem Jahr 2014 bewertet (Tabelle 3). Die mediane Beobachtungsdauer betrug 7,8 Monate (Spannweite: 0,3 bis 31).

Siehe Tabelle 3

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen kann es auch unter Loncastuximab tesirin bei den Patienten zu einer Immunantwort kommen. In der Studie ADCT-402-201 (LOTIS-2) wurden 0 von 134 Patienten nach der Behandlung positiv auf Antikörper gegen Loncastuximab tesirin getestet.

Ältere Menschen

Von den 145 Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom, die Zynlonta in der Studie ADCT-402-201 (LOTIS 2) erhielten, waren 55 % 65 Jahre und älter. Es wurden keine allgemeinen Unterschiede in Bezug auf Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zynlonta eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Bedingte Zulassung

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen" zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Exposition gegenüber Loncastuximab tesirin unter der zugelassenen empfohlenen Dosierung in Zyklus 2 und im Steady-State. Die C_{max} von Loncastuximab tesirin war im Steady-State um 39,0 % niedriger als die C_{max} nach der zweiten Dosis. Die Zeit bis zum Erreichen des Steady-States betrug etwa 15 Wochen.

Siehe Tabelle 4

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL

Wirksamkeitsvariable	**Zynlonta N = 145**
Gesamtansprechrate gemäß IRC[a], (95 %-KI)	48,3 % (39,9; 56,7)
Rate der Vollremissionen (95 %-KI)	24,8 % (18,0; 32,7)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Spannweite), Monate	1,3 (1,1; 8,1)
Gesamtansprechdauer	**N = 70**
Median (95 %-KI), Monate	13,4 (6,9; n. a.)

KI = Konfidenzintervall, n. a. = nicht abschätzbar
[a] IRC = Independent Review Committee (unabhängiges Beurteilungsgremium), unter Verwendung der Lugano-Kriterien aus dem Jahr 2014

Tabelle 4: Parameter der Loncastuximab tesirin-Exposition

Zeitraum	**C_{max} (ng/ml)**	**AUC_{tau} (ng • Tag/ml)**
Zyklus 2	2.795 (36,4 %)	22.082 (46,0 %)
Steady-State	1.705 (31,6 %)	16.265 (34,9 %)

C_{max} = Prognostizierte maximale Serumkonzentration; AUC_{tau} = Fläche unter der Kurve über das Dosisintervall.
Bei den Daten handelt es sich um geometrische Mittelwerte und Variationskoeffizienten (%CV)

Resorption

Zynlonta wird als intravenöse Infusion verabreicht. Es wurden keine Studien mit anderen Arten der Anwendung durchgeführt.

Verteilung

Der geometrische Mittelwert (CV%) des Verteilungsvolumens von Loncastuximab tesirin betrug 7,14 (22,9 %) Liter.

In-Vitro-Studien
SG3199 ist ein Substrat von P-Glycoprotein (P-gp), jedoch kein Substrat des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP), der organischen Anionentransporter(-Polypeptide) (OATP)1B1 und OATP1B3 oder des organischen Kationentransporters (OCT)1.

SG3199 bewirkt in klinisch relevanten unkonjugierten Konzentrationen keine Hemmung von P-gp, BCRP, OATP1B1 und OATP1B3, organischem Anionentransporter (OAT)1 und OAT3, OCT2, OCT1, multi-antimikrobiellem Extrusionsprotein (MATE)1 und MATE2-K oder der Gallensäurenexportpumpe (BSEP).

Metabolismus/Biotransformation

Es wird erwartet, dass die monoklonale-Antikörper-Komponente in Loncastuximab tesirin über katabole Wege in kleine Peptide metabolisiert wird. Das Zytotoxin vom Typ der kleinen Moleküle, SG3199, wird *in vitro* durch CYP3A4/5 metabolisiert.

In-vitro-Studien
Cytochrom-P450-(CYP-)Enzyme: SG3199 bewirkt in klinisch relevanten unkonjugierten Konzentrationen keine Hemmung von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4/5.

Elimination

Der geometrische Mittelwert (CV%) der Clearance von Loncastuximab tesirin nahm mit der Zeit von 0,34 l/Tag (53,2 %) nach einer Einzeldosis auf 0,26 l/Tag (37,2 %) im Steady-State ab. Die mittlere (Standardabweichung) Halbwertszeit von Loncastuximab tesirin betrug im 1. Zyklus 15,8 (6,26) Tage und im Steady-State 20,5 (5,72) Tage.

Exkretion

Der Hauptexkretionsweg von SG3199 beim Menschen wurde nicht untersucht. Daten aus einem Tiermodell (Ratte) zeigen eine minimale renale Exkretion. Es liegen keine klinischen Daten vor.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Loncastuximab tesirin in Abhängigkeit von den Faktoren Alter (20 – 94 Jahre), Geschlecht, ethnische Herkunft (weiß vs. schwarz), Körpergewicht (42,1 bis 160,5 kg), ECOG-Status (0 bis 2) oder leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung (ClCr 30 bis < 90 ml/min auf Grundlage der Cockcroft-Gault-Gleichung) beobachtet.

Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung
Die Clearance von Loncastuximab tesirin bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (ClCr 30 bis < 90 ml/min auf Grundlage der Cockcroft-Gault-Gleichung) unterschied sich nicht signifikant von der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Für SG3199 zeigen Daten aus einem Tiermodell (Ratte) eine minimale renale Exkretion. Es liegen keine klinischen Daten vor.

Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber
Eine leichte Beeinträchtigung der Leber (Gesamtbilirubin ≤ OGN und AST > OGN, oder Gesamtbilirubin > 1 bis 1,5 × OGN und beliebige AST) kann die Exposition gegenüber unkonjugiertem SG3199 erhöhen. Es wurde jedoch keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Loncastuximab tesirin beobachtet.

Zynlonta wurde nicht bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Beeinträchtigung der Leber (Gesamtbilirubin > 1,5 × OGN und beliebige AST) untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential mit Loncastuximab tesirin oder SG3199 durchgeführt.

Genotoxizität

SG3199 war in einem *In-vitro*-Mikronucleus-Test und einem Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten über einen klastogenen Effekt genotoxisch. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der pharmakologischen Wirkung von SG3199 als kovalente DNA-Crosslinks induzierender Wirkstoff. Die Ergebnisse eines bakteriellen Rückmutationstest (Ames-Test) waren wegen der Zytotoxizität nicht eindeutig.

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine speziellen Reproduktionstoxizitätsstudien an Tieren mit Loncastuximab tesirin durchgeführt.

Allerdings bewirkt die zytotoxische Komponente in Zynlonta, SG3199, DNA-Crosslinks, ist genotoxisch und wirkt toxisch auf sich schnell teilende Zellen. Dies lässt ein Potenzial für embryofetale Toxizität annehmen.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Loncastuximab tesirin durchgeführt.

Die Ergebnisse von Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, in denen intravenöses Loncastuximab tesirin an Langschwanzmakaken (Cynomolgus-Affen) verabreicht wurde, weisen darauf hin, dass das Arzneimittel potenziell die reproduktive Funktion und Fertilität bei Männern beeinträchtigen kann. Die Gabe von Loncastuximab tesirin alle 3 Wochen in einer Dosis von 0,6 mg/kg für insgesamt 2 Dosen oder alle 3 Wochen in einer Dosis von 0,3 mg/kg für 13 Wochen bzw. insgesamt 5 Dosen hatte bei den Affen unerwünschte Befunde wie eine Verminderung von Gewicht und/oder Größe der Hoden und Nebenhoden, eine Atrophie der Tubuli seminiferi, eine Keimzelldegeneration und/oder eine verminderte Spermienzahl in den Nebenhoden zur Folge. Bei Tieren bewirkt die Dosis von 0,3 mg/kg eine Exposition (AUC) in Höhe des etwa 3-fachen der beim Menschen mit der maximalen empfohlenen Dosis [MRHD] von 0,15 mg/kg erzielten Exposition. Die Befunde hatten sich am Ende der auf die 4- oder 13-wöchige Behandlungsphase folgenden 12-wöchigen Erholungsphase nicht zurückgebildet.

Toxische Wirkungen

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Langschwanzmakaken war die intravenöse Gabe von Loncastuximab tesirin mit einer Nierentoxizität assoziiert, die sich unter anderem in einem erhöhten Nierengewicht und einer Nephropathie mit variabel reversibler Entzündung und Fibrose äußerte.

Bei Langschwanzmakaken wurden schwarze Punkte auf der Haut beobachtet, die möglicherweise auf eine Phototoxizität zurückzuführen sind. Diese bestanden nach einem 12-wöchigen behandlungsfreien Zeitraum fort.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidin
L-Histidin-Monohydrochlorid
Polysorbat 20 (E 432)
Saccharose

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder zusammen in einer Infusion verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

6 Jahre

Rekonstituierte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort verabreicht werden. Wird sie nicht sofort verabreicht, so liegen die Dauer und die Bedingungen der Lagerung bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten 4 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) oder 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden. Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für bis zu 4 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) oder 4 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) nachgewiesen.

Verdünnte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die fertige Infusionslösung sofort verabreicht werden. Wird sie nicht sofort verabreicht, so liegen die Dauer und die Bedingungen der Lagerung bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) oder 8 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden. Die chemische und physikalische Stabilität der fertigen Infusionslösung wurde für bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) nachgewiesen.

Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden, wenn die Lagerungsbedingungen diese Grenzwerte überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Typ-1-Klarglas) mit 10 mg Loncastuximab tesirin, verschlossen mit einem Stopfen (Fluorpolymer-beschichtetes Gummi), einer Aluminium-Versiegelung und einer Flip-off Schutzkappe aus Kunststoff. Packungsgröße mit einer Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Zynlonta enthält einen zytotoxischen Wirkstoff und sollte unter Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der Erfahrung mit der Anwendung von zytotoxischen Wirkstoffen hat. Dabei sind die Verfahren für den adäquaten Umgang mit und die adäquate Beseitigung von antineoplastischen und zytotoxischen Arzneimitteln einzuhalten.

Bei der Handhabung des Arzneimittels ist stets auf eine korrekte aseptische Technik zu achten.

Das rekonstituierte Produkt enthält keine Konservierungsmittel und ist ausschließlich für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Zynlonta muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert und vor der Verabreichung in einem intravenösen Infusionsbeutel mit 5%iger Glucose verdünnt werden.

Weder die rekonstituierte Lösung noch die verdünnte Infusionslösung dürfen eingefroren oder direkter Sonneneinstrahlung ausgesetzt werden.

Berechnung der Dosis

Die erforderliche Gesamtdosis (mg) auf Grundlage des Körpergewichts des Patienten und der verordneten Dosis berechnen (siehe Abschnitt 4.2).

- Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche benötigt, um die erforderliche Dosis zu erreichen.

Rekonstitution des Pulvers zur Herstellung eines Konzentrats

- Jede Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung eines Konzentrats mit 2,2 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren. Dabei den Strahl auf die Innenwand der Durchstechflasche richten, um eine Endkonzentration von 5 mg/ml zu erhalten.
- Die Durchstechflasche vorsichtig schwenken, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nicht schütteln.
- Die rekonstituierte Lösung auf Partikel und Verfärbung kontrollieren. Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszierend und farblos bis leicht gelblich sein. Nicht verwenden, wenn die rekonstituierte Lösung verfärbt oder trübe ist oder sichtbare Partikel enthält.
- Die ungebrauchte Durchstechflasche verwerfen, wenn die empfohlene Lagerungszeit nach der Rekonstitution überschritten wurde.

Verdünnung in einem intravenösen Infusionsbeutel

- Mit einer sterilen Spritze das erforderliche Volumen an rekonstituierter Lösung aus der Durchstechflasche entnehmen. Einen nicht benötigten, in der Durchstechflasche verbliebenen Rest, verwerfen.
- Das berechnete Dosisvolumen an rekonstituierter Zynlonta-Lösung in einen intravenösen Infusionsbeutel mit 50 ml an **5%iger Glucose** geben.
- Den Inhalt des Infusionsbeutels durch langsames Umwenden des Beutels vorsichtig mischen. Nicht schütteln.
- Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Zynlonta und intravenösen Infusionsbeuteln beobachtet, bei denen die Materialien Polyvinylchlorid (PVC), Polyolefin (PO) und PAB (ein Ethylen-Propylen-Copolymer) in Kontakt mit dem Arzneimittel kommen.
- Zynlonta muss über ein eigenes Infusionsset, bestehend aus einem sterilen, nichtpyrogenen In- line- oder Add-on-Filter (Porengröße von 0,2 oder 0,22 Mikrometer) mit geringer Proteinbindung und einem Infusionsschlauch, gegeben werden.

Beseitigung

Zynlonta ist ausschließlich für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/22/1695/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Dezember 2022
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Oktober 2025

10. STAND DER INFORMATION

10/09/2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt