

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zynlonta 10 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg loncastuximab tesirine.

Na reconstitutie bevat elke ml 5 mg loncastuximab tesirine.

Loncastuximab tesirine is een op CD19 gericht conjugaat van een antilichaam en een alkylenderend middel, bestaande uit een gehumaniseerd IgG1-kappa monoklonaal antilichaam, geproduceerd in ovariumcellen van Chinese hamsters met behulp van recombinant-DNA-technologie, en geconjugeerd tot SG3199, een pyrrolbenzodiazepinedimeer (PBD-dimeer) cytotoxisch alkylenderend middel, door middel van een protease-splitsbare valine-alaninelinker. SG3199 dat aan de linker is gehecht, wordt aangeduid als SG3249, ook wel bekend als tesirine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder in de vorm van een koek.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zynlonta als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en hooggradig B-cellymfoom (HGBL) na twee of meer lijnen systemische therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Zynlonta mag alleen worden toegediend onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de diagnose en behandeling van kankerpatiënten.

Dosering

De aanbevolen dosering Zynlonta is 0,15 mg/kg om de 21 dagen gedurende 2 cycli, gevolgd door 0,075 mg/kg om de 21 dagen gedurende de volgende cycli tot aan ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Premedicatie met dexamethason

Tenzij er een contra-indicatie geldt, dient dexamethason 4 mg tweemaal daags gedurende 3 dagen oraal of intraveneus te worden toegediend, beginnend op de dag vóór de toediening van Zynlonta, om toxiciteiten gerelateerd aan pyrrolbenzodiazepine (PBD) tegen te gaan. Als de toediening van

dexamethason niet de dag vóór Zynlonta start, moet uiterlijk 2 uur vóór de toediening van Zynlonta met orale of intraveneuze dexamethason worden begonnen.

Uitgestelde of overgeslagen doses

Als een geplande dosis Zynlonta is overgeslagen, moet deze zo spoedig mogelijk worden toegediend en moet het schema van toediening worden aangepast om een tussenperiode van 21 dagen tussen doses te handhaven.

Dosisaanpassing

Zie tabel 1 hieronder voor dosisaanpassing bij hematologische en niet-hematologische bijwerkingen (zie rubriek 4.8).

Tabel 1: Dosisaanpassing van Zynlonta bij hematologische en niet-hematologische bijwerkingen

Bijwerkingen	Ernst	Dosisaanpassing
Hematologische bijwerkingen		
Neutropenie (zie rubriek 4.8)	Absoluut aantal neutrofielen minder dan $1 \times 10^9/l$	Staak Zynlonta totdat het aantal neutrofielen terugkeert naar $1 \times 10^9/l$ of hoger
Trombocytopenie (zie rubriek 4.8)	Aantal bloedplaatjes minder dan 50.000/mcl	Staak Zynlonta totdat het aantal bloedplaatjes terugkeert naar 50.000/mcl of hoger
Niet-hematologische bijwerkingen		
Oedeem of effusie (zie rubriek 4.8)	Graad 2 of hoger	Staak Zynlonta tot de toxiciteit daalt tot graad 1 of minder
Andere bijwerkingen (zie rubriek 4.8)	Graad 3 of hoger	Staak Zynlonta tot de toxiciteit daalt tot graad 1 of minder

Als de toediening meer dan 3 weken wordt uitgesteld vanwege aan Zynlonta gerelateerde toxiciteit, moeten volgende doses met 50 % worden verlaagd. Als er vanwege toxiciteit na de tweede dosis van 0,15 mg/kg (cyclus 2) een dosisverlaging nodig is, moet de patiënt de dosis krijgen van 0,075 mg/kg voor cyclus 3.

Als er na een bijwerking na twee dosisverlagingen weer toxiciteit optreedt, moet permanente stopzetting van Zynlonta worden overwogen.

Ouderen

Bij patiënten van ≥ 65 jaar is dosisaanpassing van Zynlonta niet nodig (zie rubriek 5.1).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis is dosisaanpassing van Zynlonta niet nodig (zie rubriek 5.2).

Zynlonta is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CLcr 15 tot 29 ml/min). Het effect van een ernstige nierfunctiestoornis en een terminale nieraandoening, met of zonder hemodialyse, op de farmacokinetiek van loncastuximab tesirine is onbekend. Extra monitoring op bijwerkingen kan bij deze patiënten nodig zijn wanneer loncastuximab tesirine wordt toegediend.

Gegevens voor SG3199 die zijn verzameld in een diermodel (rat) laten een minimale renale uitscheiding zien. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar.

Leverfunctiestoornis

Dosisaanpassing wordt niet aanbevolen voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine \leq bovengrens van normaal [ULN] en aspartaataminotransferase [ASAT] $>$ ULN, of totaal bilirubine $>$ 1 tot $1,5 \times$ ULN en elke ASAT).

Zynlonta is niet onderzocht bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (totaal bilirubine $>$ $1,5 \times$ ULN en elke ASAT).

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis wordt monitoring op bijwerkingen aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van loncastuximab tesirine bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Zynlonta is voor intraveneus gebruik.

Het infuus wordt gedurende 30 minuten via een intraveneuze lijn toegediend.

Extravasatie van Zynlonta is in verband gebracht met irritatie, zwelling, pijn en/of weefselschade, die ernstig kunnen zijn (zie rubriek 4.8). De infuusplaats moet tijdens toediening van het geneesmiddel worden gemonitord op mogelijke subcutane infiltratie.

Zynlonta moet op aseptische wijze worden gereconstitueerd en verdund onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Het middel moet worden toegediend met behulp van een aparte infuuslijn die is voorzien van een steriel, niet-pyrogeen, inline- of add-on-filter met lage eiwitbinding (poriegrootte van 0,2 of 0,22 micrometer) en een katheter.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat een cytotoxische component die covalent is verbonden aan het monoklonaal antilichaam (zie speciale procedures voor het hanteren en verwijderen in rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Effusie en oedeem

Bij patiënten die met Zynlonta werden behandeld, zijn ernstige effusie en oedeem gemeld (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gemonitord op nieuw of verergerend oedeem of effusies. Zynlonta moet worden gestaakt bij oedeem of effusie van graad 2 of hoger tot de toxiciteit verdwijnt. Diagnostische beeldvorming moet worden overwogen bij patiënten die symptomen krijgen van pleurale effusie of pericardeffusie, zoals nieuwe of verergerende dyspneu, pijn op de borst en/of ascites zoals zwelling in de buik en opgeblazenheid. Er moet een passende medische behandeling van oedeem of effusies worden ingesteld (zie rubriek 4.2).

Myelosuppressie

Behandeling met Zynlonta kan ernstige of hevige myelosuppressie veroorzaken, inclusief neutropenie, trombocytopenie en anemie (zie rubriek 4.8).

Voorafgaand aan elke dosis Zynlonta moeten het volledige bloedbeeld worden gemonitord. Cytopenieën kunnen frequentere laboratoriumcontroles en/of onderbreking, dosisverlaging of stopzetting van Zynlonta noodzakelijk maken. Profylactische toediening van granulocytkoloniestimulerende factor moet, indien van toepassing, worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Infecties

Bij patiënten die met Zynlonta werden behandeld, zijn dodelijke en ernstige infecties gemeld, waaronder opportunistische infecties (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gemonitord op nieuwe of verergerende tekenen of symptomen die overeenkomen met een infectie. Bij een infectie van graad 3 of 4 moet Zynlonta worden gestaakt tot de infectie is verdwenen (zie rubriek 4.2).

Fotosensitiviteit en huidreacties

Bij patiënten die met Zynlonta werden behandeld, zijn ernstige huidreacties gemeld. In klinische onderzoeken met Zynlonta werd therapie met orale en topische corticosteroiden en antipruritica gebruikt voor de behandeling van huidreacties (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gemonitord op nieuwe of verergerende huidreacties, waaronder fotosensitiviteitsreacties. Zynlonta moet bij ernstige huidreacties (graad 3) worden gestaakt tot deze zijn verdwenen (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten het advies krijgen om blootstelling aan direct natuurlijk of kunstmatig zonlicht, inclusief blootstelling door glazen ramen, tot een minimum te beperken of te vermijden. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de huid tegen blootstelling aan zonlicht te beschermen door het dragen van zonwerende kleding en/of het gebruik van zonnebrandmiddelen. Als er een huidreactie of rash ontstaat, moet een dermatologisch consult worden overwogen (zie rubriek 5.3).

Embryofoetale toxiciteit

Zynlonta kan embryofoetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw, want het bevat een genotoxische verbinding (SG3199) die de celdeling actief beïnvloedt.

Zwangere vrouwen moeten worden ingelicht over het potentiële risico voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten het advies krijgen om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Zynlonta en gedurende 10 maanden na de laatste dosis. Mannen met partners die zwanger kunnen worden, moeten het advies krijgen om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Zynlonta en gedurende 7 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

Vruchtbaarheid

Loncastuximab tesirine werd in niet-klinische onderzoeken in verband gebracht met testiculaire toxiciteit en kan dus de mannelijke reproductiefunctie en vruchtbaarheid aantasten (zie rubriek 5.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties bij mensen uitgevoerd voor loncastuximab tesirine, ongebonden tesirine, SG3199 en de gerelateerde metabolieten.

Er worden geen klinisch belangrijke FK-interacties verwacht (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten het advies krijgen om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met loncastuximab tesirine en gedurende ten minste 10 maanden na de laatste dosis.

Mannen

Vanwege de mogelijkheid van genotoxiciteit moeten mannen met partners die zwanger kunnen worden het advies krijgen om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met loncastuximab tesirine en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van loncastuximab tesirine bij zwangere vrouwen. Er is met loncastuximab tesirine geen dieronderzoek uitgevoerd naar de reproductie. Zynlonta kan embryofoetale toxiciteit veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw, want het bevat een genotoxische verbinding (SG3199) en heeft actief invloed op de celdeling. Zynlonta wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, tenzij het mogelijke voordeel voor de vrouw opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus. Zynlonta wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Een zwangerschapstest wordt geadviseerd voordat met Zynlonta wordt gestart.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de aanwezigheid van loncastuximab tesirine of SG3199 in de moedermelk, de effecten op de zuigeling die borstvoeding krijgt of de melkproductie. Risico voor kinderen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden stopgezet tijdens behandeling met Zynlonta en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Afgaande op de resultaten van dieronderzoek kan loncastuximab tesirine de mannelijke vruchtbaarheid aantasten (zie rubriek 5.3). Mannen die met dit geneesmiddel worden behandeld, moet derhalve worden geadviseerd om te overwegen spermamonsters te laten bewaren en opslaan voordat met de behandeling wordt begonnen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zynlonta heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij patiënten die loncastuximab tesirine namen is echter vermoeidheid gemeld en hiermee moet rekening worden gehouden bij het rijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen van loncastuximab tesirine waren: γ -glutamyltransferase verhoogd (35,8 %), neutropenie (34,9 %), vermoeidheid (30,2 %), anemie (28,8 %), trombocytopenie (28,4 %), nausea (26,5 %), perifeer oedeem (23,3 %) en rash (20,0 %). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen (\geq graad 3) waren: neutropenie (24,2 %), γ -glutamyltransferase verhoogd (17,2 %), trombocytopenie (15,8 %), anemie (11,6 %) en infecties (9,8 %).

De meest frequent gemelde ernstige bijwerkingen waren: febriële neutropenie (3,3 %), buikpijn, dyspneu en pleurale effusie (elk 1,9 %). Longinfectie werd geïdentificeerd als een bijwerking met een fatale afloop (0,5 %).

De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot het staken van de behandeling waren: γ -glutamyltransferase verhoogd (8,8 %), perifeer oedeem (2,8 %), trombocytopenie (1,9 %), pleurale en pericardeffusie (elk 1,4 %).

De frequentie van dosisaanpassing of -onderbreking als gevolg van bijwerkingen was 47,4 %. De meest voorkomende bijwerking die leidde tot dosisverlaging was: γ -glutamyltransferase verhoogd (3,3 %); en de meeste bijwerkingen die leidden tot dosisuitstel waren: γ -glutamyltransferase verhoogd (17,7 %), neutropenie (11,2 %) en trombocytopenie (7,9 %).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op 215 patiënten met recidiverend of refractair DLBCL, die tijdens twee monotherapieonderzoeken Zynlonta alleen als een intraveneuze infusie kregen in de aanbevolen startdosering (0,15 mg/kg), waarvan 145 patiënten deelnamen aan het fase 2-hoofdonderzoek ADCT-402-201 (LOTIS-2) en 70 patiënten deelnamen aan het fase 1-onderzoek (ADCT-402-101). Deze patiënten werden blootgesteld aan Zynlonta gedurende een mediaan van 45 dagen (bereik van 1 tot 569 dagen).

Tenzij anders aangegeven, zijn de bijwerkingenfrequenties gebaseerd op de frequenties van bijwerkingen door alle oorzaken in de klinische onderzoeken, waarbij een deel van de als bijwerking aangemerkte voorvallen andere oorzaken kan hebben dan het geneesmiddel, zoals de ziekte, andere geneesmiddelen of niet-gerelateerde oorzaken.

Bijwerkingen worden vermeld volgens de systeem/orgaanklassen van MedDRA (SOC) en naar frequentie ingedeeld als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen op basis van ernst van de hoogste naar de laagste weergegeven.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld voor Zynlonta bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair DLBCL

MedDRA SOC	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen		Pneumonie ^a (inclusief longinfectie) Bovenste-luchtweginfectie Onderste-luchtweginfectie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie Neutropenie Trombocytopenie	Febriële neutropenie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Vochtretentie	Vochttopstapeling
Zenuwstelselaandoeningen		Lethargie	
Hartaandoeningen		Pericardeffusie	Pericarditis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Pleurale effusie Dyspneu ^b		

MedDRA SOC	Zeer vaak	Vaak	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn ^c Diarree Nausea Braken Constipatie	Ascites	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash Pruritus Erytheem	Fotosensitiviteitreactie Maculo-papulaire rash Huidhyperpigmentatie Jeukende rash Zwelling aangezicht Bulleuze dermatitis	Pustuleuze rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Nekpijn Pijn in extremiteit Rugpijn Skeletspierstelselpijn Myalgie Skeletspierstelsel borstpijn	Skeletspierongemak Ledematenongemak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem Vermoeidheid	Gezichtsoedeem Asthenie Perifere zwelling Zwelling Niet-cardiale pijn op de borst	Gegeneraliseerd oedeem Oedeem
Onderzoeken	γ -glutamyltransferase verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd Alanineaminotransferase verhoogd Bloed alkalische fosfatase verhoogd		
<p>a Bijwerkingen geassocieerd met graad 5 b Dyspneu omvat dyspneu en inspanningskortademigheid c Buikpijn omvat buikpijn, abdominaal ongemak, onderbuikpijn en bovenbuikpijn</p>			

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Effusie en oedeem

Bij patiënten die met Zynlonta werden behandeld, traden ernstige effusie en oedeem op. Oedeem en effusie van graad ≥ 3 traden op bij 5,6 % van de patiënten. Pericardeffusie van graad 3 of 4 trad op bij 1,4 % van de patiënten. Pleurale effusie van graad 3 trad op bij 2,8 %, perifeer oedeem en ascites van graad 3 elk bij 1,4 % en perifere zwelling van graad 3 bij 0,5 % van de patiënten (zie rubriek 4.4). Effusie en oedeem leidden bij 5,1 % van de patiënten tot stopzetting van de behandeling. Er waren geen fatale voorvallen van effusie of oedeem. De mediane tijd tot de intrede van effusie en oedeem van graad ≥ 3 was respectievelijk 115 dagen en 101 dagen (zie rubriek 4.4).

Myelosuppressie

Behandeling met Zynlonta kan ernstige myelosuppressie veroorzaken. Neutropenie van graad 3 of 4 trad op bij 24,2 %, trombocytopenie van graad 3 of 4 bij 15,8 % en anemie van graad 3 of 4 bij 11,6 % van de patiënten. Febriele neutropenie trad op bij 3,3 % van de patiënten (zie rubriek 4.4). Trombocytopenie en neutropenie leidden tot stopzetting van de behandeling bij respectievelijk 1,9 % en 0,5 % van de patiënten. Er waren geen patiënten die de behandeling stopten als gevolg van anemie

(zie rubriek 4.4). De mediane tijd tot de intrede van neutropenie van graad 3 of 4, trombocytopenie en anemie was respectievelijk 36,0 dagen, 28,5 dagen en 22,0 dagen (zie rubriek 4.4).

Infecties

Bij patiënten die met Zynlonta werden behandeld, traden dodelijke en ernstige infecties op, waaronder opportunistische infecties. Infecties van graad ≥ 3 traden op bij 9,8 % van de patiënten en een daarmee in verband staande fatale infectie bij 0,5 % van de patiënten (zie rubriek 4.4). Infecties leidden bij 0,9 % van de patiënten tot stopzetting van de behandeling.

Huidreacties

Bij patiënten die met Zynlonta werden behandeld, traden ernstige huidreacties op. Huidreacties van graad 3 traden op bij 3,7 % en bestonden uit fotosensitiviteitreacties (1,4 %), rash (0,9 %), pustuleuze rash (0,5%), maculopapulaire rash (0,5 %) en erytheem (0,5 %) (zie rubriek 4.4). Er waren geen huidreacties van graad 4 of graad 5. Drie (3) patiënten (1,4 %) stopten met Zynlonta als gevolg van huidreacties van graad 1-2 en geen patiënt stopte met Zynlonta als gevolg van een ernstige huidreactie. De mediane tijd tot de intrede van fotosensitiviteitreacties van graad 3 was 32,0 dagen en van niet aan fotosensitiviteit gerelateerde huidreacties 56,0 dagen (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten die met Zynlonta zijn behandeld, zijn ernstige huidreacties gemeld. In klinische onderzoeken met Zynlonta werd therapie met orale en topische corticosteroiden en antipruritica gebruikt voor de behandeling van huidreacties (zie rubriek 4.4).

Leverfunctietests

Afwijkende leverfunctietests met een ernst van graad ≥ 3 kwamen voor bij 19,5 % van de patiënten, met verhoogd γ -glutamyltransferase (GGT) van graad 3 of 4 bij 17,2 % van de patiënten. GGT-verhoging leidde tot dosisuitstel, dosisverlaging en staken van de behandeling bij respectievelijk 17,7%, 3,3% en 8,8% van de patiënten. Verhoogd alanineaminotransferase van graad 3 trad op bij 2,8 %, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed bij 1,4 % en aspartaataminotransferase verhoogd bij 0,9 % van de patiënten. Bloedbilirubine verhoogd werd geconstateerd bij 2,8 % van de patiënten, waarbij graad 3 optrad bij 1,4 % van de patiënten.

Postmarketingervaring

De volgende bijwerkingen zijn geconstateerd op basis van de postmarketingverslagen voor Zynlonta. Aangezien deze reacties vrijwillig worden gemeld vanuit een populatie met een onduidelijke grootte, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare inschatting te maken van hun frequentie of een causaal verband te leggen met blootstelling aan het geneesmiddel.

Huid- en onderhuidaandoeningen: teleangiëctasie, blaar, rash vesiculair (frequentie onbekend).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptoombehandeling en standaard ondersteunende zorgmaatregelen voor de behandeling van waargenomen toxiciteit moeten worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen, antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, andere antineoplastische middelen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, ATC-code: L01FX22

Werkingsmechanisme

Loncastuximab tesirine is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat (ADC) dat aangrijpt op CD19. De monoklonale IgG1-kappa-antilichaamcomponent bindt aan humaan CD19, een transmembraaneiwit dat tot expressie komt op het oppervlak van cellen afkomstig van de B-cel lijn. De kleinmoleculaire component is SG3199, een PBD-dimeer en alkylarend middel.

Bij binding aan CD19 wordt loncastuximab tesirine geïnternaliseerd, gevolgd door afgifte van SG3199 via proteolytische klieving. Het afgegeven SG3199 bindt aan de kleine groeve van DNA en vormt uiterst cytotoxische DNA-*interstrand-crosslinks*, wat vervolgens celdood induceert.

Farmacodynamische effecten

Grotere blootstelling aan loncastuximab tesirine gedurende cyclus 1 ging gepaard met een hogere werkzaamheid voor het dosisbereik van 0,015-0,2 mg/kg (0,1 tot 1,33 keer de maximaal aanbevolen dosering). Grotere blootstelling aan loncastuximab tesirine gedurende cyclus 1 ging gepaard met een hogere incidentie van enkele bijwerkingen van graad ≥ 2 , waaronder huid- en nagelreacties, afwijkingen in leverfunctietests en verhoogde γ -glutamyltransferase.

Cardiale elektrofysiologie

Bij de maximaal aanbevolen therapeutische dosering van 0,15 mg/kg tijdens cyclus 1 en cyclus 2 veroorzaakt loncastuximab tesirine geen grote gemiddelde toenames (d.w.z. > 20 msec) in het QTc-interval.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Zynlonta werd geëvalueerd in ADCT-402-201 (LOTIS-2), een open-label, enkelarmig onderzoek met 145 volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) na ten minste 2 eerdere systemische behandelingschema's. Patiënten met een hoge tumorlast (gedefinieerd als een tumor ≥ 10 cm in de langste afmeting) en een actief lymfoom van het centrale zenuwstelsel waren, vanwege het lagere responspercentage, uitgesloten voor het onderzoek. Patiënten kregen 0,15 mg/kg Zynlonta om de 3 weken gedurende 2 cycli, vervolgens 0,075 mg/kg om de 3 weken voor volgende cycli. Patiënten werden gedurende 1 jaar behandeld, of langer wanneer ze er klinisch baat bij hadden, of tot progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit.

Het mediane aantal cycli onder de 145 patiënten die Zynlonta kregen, was 3 (bereik van 1 tot 26), waarbij 60 % 3 of meer cycli en 34 % 5 of meer cycli kreeg. Twaalf (12) patiënten kregen direct na behandeling met Zynlonta een stamceltransplantatie.

De mediane leeftijd van de 145 ingeschreven patiënten was 66 jaar (bereik van 23 tot 94), waarbij 14 % 75 jaar en ouder was, 59 % man was en 94 % een functionele status had van 0 tot 1 volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Het ras werd gemeld bij 97 % van de patiënten; van deze patiënten was 90 % blank, 3 % zwart en 2 % Aziatisch. De diagnose was DLBCL, niet anders gespecificeerd (NOS), bij 88 % (waaronder 20 % met DLBCL ontstaan uit laaggradig lymfoom) en hooggradig B-cel lymfoom bij 7 %. Het mediane aantal eerdere therapieën was 3 (bereik van 2 tot 7). 43 % van de patiënten had 2 eerdere behandelingen, terwijl 24 % 3 eerdere behandelingen had en 32% meer dan 3 eerdere behandelingen had. 63 % van de patiënten had een refractaire ziekte, 17 % kreeg

een eerder stamceltransplantaat en 9 % een eerdere chimere antigeenreceptor-T-celtherapie (CAR-T-celtherapie).

De werkzaamheid werd beoordeeld op basis van het totale responspercentage (ORR), zoals beoordeeld door een onafhankelijke toetsingscommissie (IRC) die de Lugano-criteria uit 2014 hanteerde (tabel 3). De mediane follow-uptijd van 7,8 maanden (bereik van 0,3 tot 31).

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met recidiverend of refractair DLBCL

Werkzaamheidsparameter	Zynlonta N = 145
Totaal responspercentage volgens IRC^a, (95%-BI)	48,3 % (39,9, 56,7)
Volledig responspercentage (95%-BI)	24,8 % (18,0, 32,7)
Mediane tijd tot respons (bereik), maanden	1,3 (1,1, 8,1)
Duur van totale respons	N = 70
Mediaan (95%-BI), maanden	13,4 (6,9, NI)
BI = betrouwbaarheidsinterval, NI = niet inschatbaar	
^a IRC = onafhankelijke toetsingscommissie die de Lugano-criteria uit 2014 hanteerde	

Immunogeniciteit

Net al bij alle therapeutische eiwitten is er kans op een immuunreactie bij patiënten die worden behandeld met loncastuximab tesirine. In ADCT-402-201 (LOTIS-2) testte 0 van de 134 patiënten na behandeling positief op antilichamen tegen loncastuximab tesirine.

Oudere patiënten

Van de 145 patiënten met grootcellig B-cellymfoom die Zynlonta kregen in het ADCT-402-201 (LOTIS-2)-onderzoek, was 55 % 65 jaar en ouder. Tussen deze patiënten en jongere patiënten werden geen grote verschillen in veiligheid en werkzaamheid waargenomen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zynlonta in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten die in behandeling zijn voor B-cel-non-hodgkinlymfoom (B-NHL) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De blootstelling aan loncastuximab tesirine in de goedgekeurde aanbevolen dosering in cyclus 2 en bij steady state wordt getoond in tabel 4. De steady-state- C_{max} voor loncastuximab tesirine was 39,0 % lager dan de C_{max} na de tweede dosis. De tijd tot het bereiken van steady state was ongeveer 15 weken.

Tabel 4: Blootstellingsparameters loncastuximab tesirine

Tijd	C _{max} (ng/ml)	AUC _{tau} (ng • dag/ml)
Cyclus 2	2795 (36,4 %)	22.082 (46,0 %)
Steady state	1705 (31,6 %)	16.265 (34,9 %)

C_{max} = maximaal voorspelde serumconcentratie; AUC_{tau} = oppervlakte onder de curve tijdens het doseringsinterval.

Gegevens vermeld als geometrisch gemiddelde en variatiecoëfficiënt (%CV)

Absorptie

Zynlonta wordt toegediend als een intraveneuze infusie. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met andere toedieningswegen.

Distributie

Het geometrisch gemiddelde (CV%) distributievolume van loncastuximab tesirine was 7,14 (22,9%) l.

In-vitro-onderzoeken

SG3199 is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp), maar geen substraat van borstkankerresistentie-eiwit (BCRP), organische aniontransportpolypeptide (OATP)1B1, OATP1B3 of organisch kationtransporteiwit (OCT)1.

SG3199 heeft geen remmende werking op P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, organisch aniontransporteiwit (OAT)1, OAT3, OCT2, OCT1, multi-antimicrobieel extrusie-eiwit (MATE)1, MATE2-K of galzoutexportpomp (BSEP) in klinisch relevante ongeconjugeerde SG3199-concentraties.

Metabolisme/biotransformatie

Het monoklonale-antilichaamgedeelte van loncastuximab tesirine wordt naar verwachting via katabole routes gemetaboliseerd tot kleine peptiden. Het kleinmoleculaire cytotoxine SG3199 wordt *in vitro* door CYP3A4/5 gemetaboliseerd.

In-vitro-onderzoeken

Cytochroom P450-enzymen (CYP-enzymen): SG3199 heeft geen remmende werking op CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4/5 in klinisch relevante ongeconjugeerde SG3199-concentraties.

Eliminatie

De geometrisch gemiddelde (CV%) klaring van loncastuximab tesirine nam in de tijd af van 0,34 l/dag (53,2 %) na een enkele dosis tot 0,26 l/dag (37,2 %) bij steady state. De gemiddelde (standaarddeviatie) halfwaardetijd van loncastuximab tesirine was 15,8 (6,26) dagen in cyclus 1 en 20,5 (5,72) dagen bij steady state.

Uitscheiding

De belangrijke uitscheidingsroutes van SG3199 zijn niet bij de mens onderzocht. Gegevens die zijn verzameld in een diemodel (rat) laten een minimale renale uitscheiding zien. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar.

Specifieke patiënten

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van loncastuximab tesirine waargenomen op basis van leeftijd (20 - 94 jaar), geslacht, ras (blank vs. zwart), lichaamsgewicht

(42,1 tot 160,5 kg), ECOG-status (0 tot 2) of een lichte tot matige nierfunctiestoornis (CLcr 30 tot < 90 ml/min volgens de Cockcroft-Gault-vergelijking).

Patiënten met een nierfunctiestoornis

De klaring van loncastuximab tesirine bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (CLcr 30 tot < 90 ml/min volgens de Cockcroft-Gault-vergelijking) verschilde niet significant van patiënten met een normale nierfunctie.

Gegevens voor SG3199 die zijn verzameld in een diermodel (rat) laten een minimale renale uitscheiding zien. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine \leq ULN en ASAT > ULN, of totaal bilirubine > 1 tot $1,5 \times$ ULN en elke ASAT) kan de blootstelling aan ongeconjugerd SG3199 verhogen, maar er was geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van loncastuximab tesirine.

Zynlonta is niet onderzocht bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (totaal bilirubine > $1,5 \times$ ULN en elke ASAT).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniciteit

Met loncastuximab tesirine of SG3199 zijn geen onderzoeken op het gebied van carcinogeniciteit uitgevoerd.

Genotoxiciteit

SG3199 was genotoxisch in een micronucleustest *in vitro* en een chromosoomafwijkingstest met humane lymfocyten via een clastogeen mechanisme. Deze resultaten komen overeen met het farmacologische effect van SG3199 als covalente stof voor DNA-crosslinking. De resultaten van een omgekeerde mutatie-test (Ames-test) op bacteriën waren vanwege cytotoxiciteit niet overtuigend.

Reproductietoxiciteit

Er zijn geen aparte dieronderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd met loncastuximab tesirine.

SG3199, de cytotoxische component van Zynlonta, maakt echter DNA-crosslinks, is genotoxisch en is toxisch voor snel delende cellen, wat erop wijst dat de component embryofetale toxiciteit kan veroorzaken.

Vruchtbaarheid

Met loncastuximab tesirine zijn geen onderzoeken op het gebied van vruchtbaarheid uitgevoerd.

Resultaten afkomstig uit onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering van intraveneus toegediend loncastuximab tesirine aan cynomolgusapen duiden op de mogelijkheid van een verstoorde mannelijke reproductiefunctie en vruchtbaarheid. Toediening aan cynomolgusapen van in totaal 2 doses van 0,6 mg/kg loncastuximab tesirine om de 3 weken of van in totaal 5 doses van 0,3 mg/kg gedurende 13 weken resulteerde in bijwerkingen, waaronder afname van het gewicht en/of de grootte van de testes en epididymis, atrofie van de zaadbuisjes, degeneratie van geslachtscellen en/of een verminderde hoeveelheid sperma in de epididymides. De dosis van 0,3 mg/kg bij dieren leidt tot een blootstelling (AUC) van ongeveer 3 keer de blootstelling aan de maximaal aanbevolen dosering voor de mens [MRHD] van 0,15 mg/kg. De bevindingen aan het eind van de 12 weken durende herstelperiode na toediening gedurende 4 of 13 weken waren niet reversibel.

Toxische effecten

In onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij cynomolgusapen ging intraveneuze toediening van loncastuximab tesirine gepaard met niertoxiciteit, met inbegrip van een verhoogd niergewicht en nefropathie met variabele reversibele ontsteking en fibrose.

Zwarte huidvlekken die mogelijk verband hielden met fototoxiciteit werden waargenomen bij cynomolgusapen en waren na een behandelingsvrije periode van 12 weken nog steeds aanwezig.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinemonohydrochloride
Polysorbaat 20
Sucrose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden of als een infuus worden toegediend met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon

4 jaar

Gereconstitueerde oplossing

Uit microbiologisch oogpunt moet de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Als deze niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens gebruik en de condities voorafgaand aan gebruik: de oplossing mag niet langer dan 4 uur in de koelkast (2°C - 8°C) of 4 uur bij kamertemperatuur (20°C - 25°C) worden bewaard, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. De chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing tijdens gebruik is aangetoond voor maximaal 4 uur in de koelkast (2°C - 8°C) of 4 uur bij kamertemperatuur (20°C - 25°C).

Verdunde oplossing

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de geprepareerde oplossing voor infusie onmiddellijk worden gebruikt. Als deze niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens gebruik en de condities voorafgaand aan gebruik: de oplossing mag niet langer dan 24 uur in de koelkast (2°C - 8°C) of 8 uur bij kamertemperatuur (20°C - 25°C) worden bewaard, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. De chemische en fysische stabiliteit van de geprepareerde oplossing voor infusie tijdens gebruik is aangetoond voor maximaal 24 uur bij kamertemperatuur (20°C - 25°C).

Gebruik het geneesmiddel niet als de bewaarcondities de grenswaarden overschrijden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacon (helder type 1-glas) afgesloten met een stop (rubber met tefloncoating), met een aluminium verzegeling met kunststof flip-off-dop met een inhoud van 10 mg loncastuximab tesirine.
Verpakkingsgrootte van één flacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene voorzorgsmaatregelen

Zynlonta bevat een cytotoxische component en moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van cytotoxische middelen. Er moeten procedures voor de juiste hantering en verwijdering van antineoplastische en cytotoxische geneesmiddelen worden gehanteerd.

Tijdens het hanteren van dit geneesmiddel moet een goede aseptische werkwijze worden gevolgd.

Het gereconstitueerde product bevat geen conserveringsmiddel en is uitsluitend bedoeld als enkele dosis.

Zynlonta moet voorafgaand aan toediening worden gereconstitueerd met steriel water voor injecties en worden verdund in een intraveneuze-infusiezak met daarin 5 % glucose.

Zowel de gereconstitueerde oplossing als de verdunde oplossing voor infusie mag niet worden bevroren of aan direct zonlicht worden blootgesteld.

Dosisberekening

Bereken de totale benodigde dosis (mg) op basis van het gewicht van de patiënt en de voorgeschreven dosis (zie rubriek 4.2).

- Mogelijk is er meer dan één flacon nodig om de berekende dosis te bereiken.

Reconstitutie van poeder voor concentraat

- Reconstitueer elke flacon met poeder voor concentraat met 2,2 ml steriel water voor injecties waarbij de stroom is gericht op de binnenwand van de flacon om een eindconcentratie van 5 mg/ml te verkrijgen.
- Draai de flacon zachtjes rond tot het poeder volledig is opgelost. Niet schudden.
- Inspecteer de gereconstitueerde oplossing op deeltjes en verkleuring. De oplossing moet er helder tot licht opaalachtig, kleurloos tot enigszins geel uitzien. Niet gebruiken als de gereconstitueerde oplossing verkleurd is, troebel is of zichtbare deeltjes bevat.
- Gooi een ongebruikte flacon na reconstitutie weg als de aanbevolen bewaartijd is overschreden.

Verdunning in intraveneuze-infusiezak

- Zuig het vereiste volume van de gereconstitueerde oplossing op uit de flacon met behulp van een steriele spuit. Gooi het ongebruikte restant in de flacon weg.
- Voeg het berekende dosisvolume van de gereconstitueerde Zynlonta-oplossing toe aan een intraveneuze-infusiezak van 50 ml met **5% glucose**.
- Meng de intraveneuze-infusiezak voorzichtig door de zak langzaam om te draaien. Niet schudden.
- Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid waargenomen tussen Zynlonta en intraveneuze-infusiezakken met productcontactmaterialen van polyvinylchloride (PVC), polyolefine (PO) en PAB (copolymeer van ethyleen en propyleen).

- Zynlonta moet worden toegediend met behulp van een aparte infuuslijn die is voorzien van een steriel, niet-pyrogeen, inline- of add-on-filter met lage eiwitbinding (poriegrootte van 0,2 of 0,22 micrometer) en een katheter.

Verwijderen

Zynlonta is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1695/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat Zynlonta in elke lidstaat wordt gelanceerd, moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken met de bevoegde nationale instantie over de inhoud en opzet van risicobeperkend materiaal

betreffende fototoxiciteit, waaronder communicatiemedia, distributievormen en andere aspecten van het programma.

Aanvullend risicobeperkend materiaal is gericht op het verlagen van de fotosensitiviteitreacties.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar Zynlonta op de markt wordt gebracht alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Zynlonta naar verwachting zullen voorschrijven en alle patiënten die Zynlonta naar verwachting zullen gebruiken, van het volgende risicobeperkende materiaal worden voorzien:

- **Patiëntenkaart**
 - Patiëntenkaarten worden verstrekt aan artsen die Zynlonta voorschrijven voor verspreiding onder patiënten die Zynlonta (loncastuximab tesirine) krijgen voor recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) of hooggradig B-cellymfoom (HGBL).
 - Deze kaart moet op elk moment door de patiënten bij zich worden gedragen en bevat de volgende belangrijke veiligheidsinformatie voor patiënten:
 - Een behandeling met Zynlonta kan het risico op fotosensitiviteitreacties bij patiënten verhogen
 - Tekenen en symptomen van fotosensitiviteitreacties
 - Instructies om blootstelling aan direct en indirect zonlicht te vermijden en contact op te nemen met een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg in geval van een huidruptie
 - Een waarschuwing melding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt op enig moment behandelen, ook in noodsituaties, dat de patiënt Zynlonta gebruikt

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van loncastuximab tesirine te bevestigen bij de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en hooggradig B-cellymfoom (HGBL) na twee of meer lijnen systemische therapie, dient de vergunninghouder de definitieve resultaten te verstrekken van onderzoek ADCT-402-311 (LOTIS 5), een fase 3-onderzoek waarin loncastuximab tesirine gecombineerd met rituximab (Lonca R) wordt vergeleken met immunochemotherapie bij patiënten met gerecidiveerd of refractair DLBCL.	Q4/2025
Om de veiligheid van loncastuximab tesirine te bevestigen bij de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en hooggradig B-cellymfoom (HGBL) na twee of meer lijnen systemische therapie, dient de vergunninghouder de definitieve resultaten te verstrekken van onderzoek ADCT-402-201, een enkelarmig fase 2-onderzoek waarin de werkzaamheid en veiligheid van loncastuximab tesirine wordt onderzocht bij patiënten met gerecidiveerd of refractair DLBCL.	Q4/2023

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zynlonta 10 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
loncastuximab tesirine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 10 mg loncastuximab tesirine.
Na reconstitutie bevat elke ml 5 mg loncastuximab tesirine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

L-histidine, L-histidinemonohydrochloride, polysorbaat 20, sucrose

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 flacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch
Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1695/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Zynlonta 10 mg poeder voor concentraat
loncastuximab tesirine
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

I.v. na reconstitutie en verdunning

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 mg

6. OVERIGE

Cytotoxisch

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Zynlonta 10 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie loncastuximab tesirine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zynlonta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u Zynlonta?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zynlonta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zynlonta is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof loncastuximab tesirine bevat.

Zynlonta wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een bepaalde vorm van kanker, te weten **diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL)**, bij wie:

- de kanker is teruggekomen (recidief) na twee of meer behandelingen, of
- de kanker niet reageerde op een eerdere behandeling (refractair).

Diffuus grootcellig B-cellymfoom is een kanker die ontstaat uit een type witte bloedcel die B-lymfocyt heet (ook wel B-cel genoemd).

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u vragen heeft over de werking van Zynlonta of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven.

Hoe werkt Zynlonta?

Loncastuximab tesirine bestaat uit 2 delen: een antilichaam (een type eiwit dat een bepaald doel kan herkennen en zich daaraan kan binden) en een cytotoxisch middel (een geneesmiddel dat cellen, waaronder kankercellen, kan doden). Het antilichaam in dit geneesmiddel kan zich binden aan CD19, een eiwit dat op het oppervlak van B-cellen voorkomt. Als het antilichaam zich aan deze cellen bindt, waaronder de kankercellen, komt het geneesmiddel in de cellen en worden de cellen gedood.

2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

U mag Zynlonta niet krijgen als u **allergisch** bent voor een van de **stoffen** in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt als u:

- een **actieve infectie** heeft of onlangs heeft gehad;
- **leverproblemen** heeft; de symptomen zijn onder meer een gelige huid en ogen (geelzucht). Uw arts zal u tijdens de behandeling op bijwerkingen controleren.
- **zwanger bent of zwanger wilt worden**. Zynlonta kan schadelijk zijn voor uw ongeboren kindje (zie de rubriek ‘Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid’ voor meer informatie).

Vertel het uw arts of verpleegkundige meteen als u een van de volgende ernstige bijwerkingen heeft.

Infecties

Bij mensen die met Zynlonta werden behandeld, zijn ernstige infecties opgetreden, waaronder infecties die tot de dood kunnen leiden. **Vertel het uw arts of verpleegkundige meteen** als u nieuwe of verergerende tekenen of symptomen heeft van een infectie. Deze staan vermeld in rubriek 4 onder ‘Ernstige bijwerkingen’.

Vocht vasthouden

Tijdens behandeling met Zynlonta kan uw lichaam te veel vocht vasthouden. Dit kan ernstig zijn. **Vertel het uw arts of verpleegkundige meteen** als u tekenen of symptomen heeft van het vasthouden van vocht. Deze staan vermeld in rubriek 4 onder ‘Ernstige bijwerkingen’. Uw arts zal een passende behandeling geven voor het vasthouden van vocht. Als u een ernstige zwelling heeft, kan uw arts de behandeling stoppen totdat de zwelling afneemt.

Laag aantal bloedcellen (bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen)

Een laag aantal van bepaalde bloedcellen (te weinig bloedcellen) kan ernstig of hevig zijn. Uw arts of verpleegkundige zal het aantal bloedcellen tijdens de behandeling met Zynlonta controleren. **Vertel het uw arts of verpleegkundige meteen** als u tekenen of symptomen heeft van een infectie. Deze staan vermeld in rubriek 4 onder ‘Ernstige bijwerkingen’. Uw infectie kan veroorzaakt zijn door een laag aantal bloedcellen.

Huidreacties

Bij mensen die met Zynlonta zijn behandeld, zijn ernstige huidreacties opgetreden. Blootstelling aan zonlicht (ook door glas of autoruiten heen) kan ernstige zonnebrand veroorzaken. Het is belangrijk om zonnebrandcrème en beschermende kleding te dragen zodat u niet verbrandt. **Vertel het uw arts of verpleegkundige meteen** als u nieuwe of verergerende ernstige huidreacties krijgt. Tekenen en symptomen staan vermeld in rubriek 4 onder ‘Mogelijke bijwerkingen’.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gegeven aan kinderen of jonge mensen die jonger zijn dan 18 jaar. Er is namelijk geen informatie over het gebruik ervan bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zynlonta nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts.**

Anticonceptie (mannen en vrouwen)

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Zynlonta en gedurende 10 maanden na de laatste dosis.

Mannen met partners die kinderen kunnen krijgen, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Zynlonta en gedurende 7 maanden na de laatste dosis. Neem contact op met uw arts over effectieve anticonceptie.

Zwangerschap

U dient te voorkomen dat u zwanger wordt als u dit geneesmiddel gebruikt. Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt of denkt zwanger te zijn tijdens behandeling met Zynlonta. Uw arts doet mogelijk een zwangerschapstest bij u voordat de behandeling met Zynlonta begint.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis. Het is niet bekend of Zynlonta terechtkomt in de moedermelk.

Vruchtbaarheid

Zynlonta kan problemen met de vruchtbaarheid veroorzaken bij mannen, wat invloed kan hebben op hun vermogen om kinderen te verwekken. U kunt voordat de behandeling start advies inwinnen over het bewaren van sperma. Neem contact op met uw arts voor meer informatie.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zynlonta heeft geen of een verwaarloosbare invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen. Als u reacties op het infuus krijgt of u voelt zich vermoeid, zwak of duizelig (zie rubriek 4), mag u niet autorijden of fietsen en geen gereedschappen of machines gebruiken tot u zich beter voelt.

Zie rubriek 4 voor meer informatie over bijwerkingen.

3. Hoe krijgt u dit middel?

Zynlonta wordt gegeven onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het geven van dergelijke behandelingen. Het middel wordt **gedurende een periode van 30 minuten** als een druppelinfuus **in een ader** toegediend (infusie).

De dosis van dit geneesmiddel hangt af van uw lichaamsgewicht. De gebruikelijke startdosis is 0,15 mg voor elke kilo lichaamsgewicht.

De tabel bevat de aanbevolen dosering voor elke behandelcyclus.

Aanbevolen dosering	Cyclus
0,15 mg per kg om de 21 dagen	1e cyclus
0,15 mg per kg om de 21 dagen	2e cyclus
0,075 mg per kg om de 21 dagen	3e cyclus en daarna

Uw arts kan uw dosis verlagen als u ernstige bijwerkingen krijgt.

Gebruik van dexamethason bij Zynlonta

Tijdens uw behandeling met Zynlonta krijgt u ook een ander geneesmiddel met de naam dexamethason. Dit is bedoeld om de bijwerkingen van de behandeling te verminderen.

U krijgt tweemaal per dag gedurende drie dagen 4 mg dexamethason via de mond of in uw ader, te beginnen op de dag voordat u de Zynlonta-behandeling krijgt.

Als u op de dag vóór uw behandeling geen dexamethason krijgt, moet dat uiterlijk 2 uur voordat u Zynlonta krijgt, worden gegeven.

Hoe vaak krijgt u Zynlonta?

Zynlonta wordt meestal om de 3 weken gegeven (op dag 1 van een cyclus van 21 dagen).

- Uw arts zal u vóór elk infuus medicijnen geven om de kans op bijwerkingen te verkleinen.
- Als u ernstige bijwerkingen heeft, kan uw arts uw behandeling stoppen, uw behandeling uitstellen of uw dosis Zynlonta aanpassen (zie rubriek 4, 'Mogelijke bijwerkingen').
- Uw arts zal regelmatig bloedonderzoek doen om te controleren op bijwerkingen van Zynlonta.
- Uw arts zal beslissen hoeveel behandelcycli u nodig heeft.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Aangezien het infuus door uw arts of ander hiervoor opgeleid personeel aan u wordt toegediend, is een overdosis niet waarschijnlijk. Als u per ongeluk te veel geneesmiddel krijgt toegediend, zal uw arts u blijven controleren en u zo nodig een aanvullende behandeling geven.

Heeft u een dosis Zynlonta overgeslagen?

Als u een dosis Zynlonta overslaat, moet deze zo spoedig mogelijk worden gegeven. Wellicht moet u het krijgen van de volgende geplande dosis verzetten om ervoor te zorgen dat deze 21 dagen na de overgeslagen dosis wordt gegeven. De tussenpoos van 21 dagen tussen de doses moet namelijk worden aangehouden.

Als u stopt met het krijgen van Zynlonta

U mag niet vroegtijdig met de therapie stoppen zonder eerst met uw arts te spreken.

Voor de behandeling van lymfoom met Zynlonta is meestal een aantal infusies nodig. Het aantal infusies dat u krijgt, hangt af van uw reactie op de behandeling. Dus zelfs als u ziet dat uw symptomen verbeteren, moet u Zynlonta blijven gebruiken totdat uw arts besluit dat uw geneesmiddel moet worden stopgezet. Als de behandeling te vroeg wordt gestopt, kunnen uw klachten terugkomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen zijn voor dit geneesmiddel gemeld:

Ernstige bijwerkingen

Infecties

Bij mensen die met Zynlonta werden behandeld, zijn ernstige infecties opgetreden, waaronder infecties die tot de dood kunnen leiden. **Vertel het uw arts of verpleegkundige meteen** als u een van de volgende tekenen en symptomen merkt:

- koorts
- koude rillingen
- griepachtige verschijnselen (hoesten, vermoeidheid of zwakte en pijn in het lichaam)
- hevige hoofdpijn
- snij- of schaafwonden die rood, warm, gezwollen of pijnlijk zijn

Vocht vasthouden

Tijdens behandeling met Zynlonta kan uw lichaam te veel vocht vasthouden. Dit kan ernstig zijn. U kunt een zwelling krijgen van verschillende delen van uw lichaam, waaronder uw handen, voeten (zeer vaak) en buik (vaak), of rond inwendige organen zoals uw hart (vaak) en longen (zeer vaak).

Vertel het uw arts of verpleegkundige meteen als u een van de volgende tekenen en symptomen merkt:

- pijn op de borst (vaak)
- moeite met ademen (zeer vaak)
- zwelling ergens in uw lichaam (zeer vaak)

Laag aantal bloedcellen

Een laag aantal bloedcellen (zeer vaak) kan ernstig of hevig zijn. Uw arts of verpleegkundige zal uw bloedbeeld tijdens de behandeling met Zynlonta controleren. **Vertel het uw arts of verpleegkundige meteen** als u ergens bloedt, als u blauwe plekken ziet, of als u een van de bovengenoemde tekenen en symptomen van een infectie heeft.

Huidreacties

Bij mensen die met Zynlonta werden behandeld, zijn huidreacties (vaak) opgetreden. Sommige daarvan kunnen ernstig zijn. **Vertel het uw arts of verpleegkundige meteen** als u nieuwe of verergerende huidreacties krijgt, waaronder:

- gevoeligheid voor zonlicht, waaronder zonnebrandachtige reacties zoals afschilferende huid en irritatie na blootstelling aan licht
- jeukende uitslag
- blaarvorming op de huid
- donkere huidplekken
- irritatie, zwelling, pijn en/of huidschade op de injectieplaats

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen merkt:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- vermoeidheid en bleke huid
- afwijkende bloedonderzoeken met:
 - o een laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcel dat infecties bestrijdt), soms met koorts
 - o een laag aantal bloedplaatjes, wat kan leiden tot bloeden en blauwe plekken
 - o leverproblemen
- gebrek aan eetlust
- misselijkheid of overgeven
- diarree
- maagpijn
- verstopping
- rood worden van de huid
- huiduitslag
- jeuk

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- infectie van de longen, waaronder bronchitis of longontsteking (pneumonie)
- neus- en keelinfectie
- uitslag die wordt gekenmerkt door een vlak, rood gebied op de huid dat is bedekt met kleine, verheven bultjes
- spierpijn
- gewrichtspijn
- rug- en nekpijn
- pijn in de armen en benen
- gebrek aan energie

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- verheven bultjes op de huid gevuld met pus
- naar gevoel in de armen en benen
- naar gevoel in de spieren en botten
- ontsteking van het vlies rondom het hart

Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- verwijde haarvaten (kapotte bloedvaatjes vlak onder het huidoppervlak)
- blaren
- uitslag met kleine of heel kleine met vocht gevulde blaasjes

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Zynlonta wordt door de arts en de apotheker bewaard in het ziekenhuis of de kliniek waar u wordt behandeld.

Uw arts, apotheker of verpleegkundige is verantwoordelijk voor het correct bewaren van dit geneesmiddel en weggooien van het ongebruikte product. De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Zowel de gereconstitueerde oplossing als de verdunde oplossing voor infusie mag niet worden bevroren of aan direct zonlicht worden blootgesteld.

Zynlonta is een cytotoxisch geneesmiddel. De geldende speciale behandelings- en afvoerprocedures moeten worden gevolgd.

Uw arts of apotheker is verantwoordelijk voor het op juiste wijze afvoeren van ongebruikte Zynlonta. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De **werkzame stof** in dit middel is loncastuximab tesirine. Elke flacon bevat 10 mg loncastuximab tesirine. Na reconstitutie bevat elke ml 5 mg loncastuximab tesirine.
- De **andere stoffen in dit middel** zijn L-histidine, L-histidinemonohydrochloride, polysorbaat 20, sucrose

Hoe ziet Zynlonta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel is een wit tot gebroken wit poeder in de vorm van een koek. Het wordt geleverd in een glazen flacon en is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Het poeder moet vóór infusie worden gereconstitueerd en verdund.

Elke verpakking bevat 1 flacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Procedures voor de juiste hantering en afvoer van antikankergeneesmiddelen moeten in acht worden genomen.

Reconstitutie van poeder voor concentraat

- Reconstitueer elke flacon met poeder voor concentraat met 2,2 ml steriel water voor injecties waarbij de stroom is gericht op de binnenwand van de flacon om een eindconcentratie van 5 mg/ml te verkrijgen.
- Draai de flacon zachtjes rond tot het poeder volledig is opgelost. Niet schudden.
- Inspecteer de gereconstitueerde oplossing op deeltjes en verkleuring. De oplossing moet er helder tot licht opaalachtig, kleurloos tot enigszins geel uitzien. Niet gebruiken als de gereconstitueerde oplossing verkleurd is, troebel is of zichtbare deeltjes bevat.
- Gooi een ongebruikte flacon na reconstitutie weg als de aanbevolen bewaartijd is overschreden.

Verdunning in intraveneuze-infusiezak

- Zuig het vereiste volume van de gereconstitueerde oplossing op uit de flacon met behulp van een steriele spuit. Gooi het ongebruikte restant in de flacon weg.
- Voeg het berekende dosisvolume van de gereconstitueerde Zynlonta-oplossing toe aan een intraveneuze-infusiezak van 50 ml met **5% glucose**.
- Meng de intraveneuze-infusiezak voorzichtig door de zak langzaam om te draaien. Niet schudden.
- Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid waargenomen tussen Zynlonta en intraveneuze-infusiezakken met productcontactmaterialen van polyvinylchloride (PVC), polyolefine (PO) en PAB (copolymeer van ethyleen en propyleen).
- Zynlonta moet worden toegediend met behulp van een aparte infuuslijn die is voorzien van een steriel, niet-pyrogeen, inline- of add-on-filter met lage eiwitbinding (poriegrootte van 0,2 of 0,22 micrometer) en een katheter.

Gereconstitueerde oplossing

Uit microbiologisch oogpunt moet de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Als deze niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens gebruik en de condities voorafgaand aan gebruik: de oplossing mag niet langer dan 4 uur in de koelkast (2°C - 8°C) of 4 uur bij kamertemperatuur (20°C - 25°C) worden bewaard, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. De chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing tijdens gebruik is aangetoond voor maximaal 4 uur in de koelkast (2°C - 8°C) of 4 uur bij kamertemperatuur (20°C - 25°C).

Verdunde oplossing

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de geprepareerde oplossing voor infusie onmiddellijk worden gebruikt. Als deze niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens gebruik en de condities voorafgaand aan gebruik: de oplossing mag niet langer dan 24 uur in de koelkast (2°C - 8°C) of 8 uur bij kamertemperatuur (20°C - 25°C) worden bewaard, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. De chemische en fysische stabiliteit van de geprepareerde oplossing voor infusie tijdens gebruik is aangetoond voor maximaal 24 uur bij kamertemperatuur (20°C - 25°C).