

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zynlonta 10 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di loncastuximab tesirine.

Dopo ricostituzione, ogni mL contiene 5 mg di loncastuximab tesirine.

Loncastuximab tesirine è un coniugato composto da un anticorpo diretto contro CD19 e da un agente alchilante, e consiste di un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 kappa, prodotto in cellule ovariche di criceto cinese con la tecnologia del DNA ricombinante, coniugato a SG3199, un agente alchilante citotossico costituito da un dimero di pirrolbenzodiazepina (PBD), tramite un linker valina-alanina clivabile dalle proteasi. SG3199 legato al linker è denominato SG3249 ed è noto anche come tesirine.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere liofilizzata bianca o biancastra, con aspetto di massa compatta.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zynlonta in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) e linfoma ad alto grado a cellule B (*high-grade B-cell lymphoma*, HGBL) recidivanti o refrattari, dopo due o più linee di terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Zynlonta deve essere somministrato esclusivamente sotto la supervisione di un operatore sanitario esperto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti oncologici.

Posologia

La dose raccomandata di Zynlonta è 0,15 mg/kg ogni 21 giorni per 2 cicli, seguiti da 0,075 mg/kg ogni 21 giorni per i cicli successivi fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Premedicazione con desametasone

Salvo controindicazioni, devono essere somministrati 4 mg di desametasone per via orale o endovenosa due volte al giorno per 3 giorni, iniziando il giorno precedente la somministrazione di Zynlonta, per mitigare la tossicità associata alla pirrolbenzodiazepina (PBD). Se la somministrazione

di desametasone non inizia il giorno precedente la somministrazione di Zynlonta, somministrare desametasone per via orale o endovenosa almeno 2 ore prima della somministrazione di Zynlonta.

Dosi posticipate o omesse

Se viene omessa una dose programmata di Zynlonta, questa deve essere somministrata il prima possibile, modificando lo schema di somministrazione in modo da mantenere un intervallo di 21 giorni tra le dosi.

Modifiche della dose

Per le modifiche della dose in seguito a reazioni avverse ematologiche e non ematologiche (vedere paragrafo 4.8), vedere la tabella 1 in basso.

Tabella 1. Modifiche della dose di Zynlonta per reazioni avverse ematologiche e non ematologiche

Reazioni avverse	Severità	Modifiche della dose
Reazioni avverse ematologiche		
Neutropenia (vedere paragrafo 4.8)	Conta assoluta dei neutrofili inferiore a $1 \times 10^9/L$	Sospendere Zynlonta fino a quando la conta dei neutrofili non torna a un valore pari o superiore a $1 \times 10^9/L$
Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.8)	Conta piastrinica inferiore a 50 000/mcL	Sospendere Zynlonta fino a quando la conta piastrinica non torna a un valore pari o superiore a 50 000/mcL
Reazioni avverse non ematologiche		
Edema o versamento (vedere paragrafo 4.8)	Grado 2 o superiore	Sospendere Zynlonta fino a miglioramento della tossicità a un grado ≤ 1
Altre reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8)	Grado 3 o superiore	Sospendere Zynlonta fino a miglioramento della tossicità a un grado ≤ 1

Se la somministrazione viene rimandata di oltre 3 settimane a causa di tossicità associata a Zynlonta, le dosi successive devono essere ridotte del 50%. Se, a causa della tossicità, la dose deve essere ridotta dopo la seconda dose da 0,15 mg/kg (ciclo 2), il paziente deve ricevere la dose da 0,075 mg/kg per il ciclo 3.

Se la tossicità si ripresenta dopo due riduzioni della dose a seguito di una reazione avversa, prendere in considerazione l'interruzione definitiva del trattamento con Zynlonta.

Anziani

Nei pazienti di età ≥ 65 anni non è necessario alcun adeguamento della dose di Zynlonta (vedere paragrafo 5.1).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non è necessario alcun adeguamento della dose di Zynlonta (vedere paragrafo 5.2).

Zynlonta non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale severa (ClCr compresa tra 15 e 29 mL/min). Non sono noti gli effetti della compromissione renale severa e della malattia renale allo stadio terminale, con o senza emodialisi, sulla farmacocinetica di loncastuximab tesirine. In questi pazienti può essere opportuno un monitoraggio aggiuntivo delle reazioni avverse durante la somministrazione di loncastuximab tesirine.

Per SG3199, i dati ottenuti in un modello animale (ratto) mostrano un'escrezione renale minima. Non ci sono dati clinici disponibili.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale \leq limite superiore della norma [ULN] e aspartato aminotransferasi [AST] $>$ ULN o bilirubina totale da > 1 a 1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) non è raccomandato alcun adeguamento della dose.

Zynlonta non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (bilirubina totale $> 1,5$ volte l'ULN e qualsiasi valore di AST).

Nei pazienti con compromissione epatica si raccomanda il monitoraggio delle reazioni avverse.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di loncastuximab tesirine nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Zynlonta è per uso endovenoso.

L'infusione viene somministrata in 30 minuti attraverso una linea endovenosa.

Uno stravasato di Zynlonta è stato associato a irritazione, gonfiore, dolore e/o danni tissutali, che possono essere severi (vedere paragrafo 4.8). La sede d'infusione deve essere controllata durante la somministrazione del medicinale per rilevare un'eventuale infiltrazione sottocutanea.

Zynlonta deve essere ricostituito e diluito con tecniche asettiche sotto la supervisione di un operatore sanitario. Deve essere somministrato usando una linea di infusione dedicata dotata di un filtro in linea o aggiuntivo sterile, apirogeno, con bassa capacità di legame proteico (pori di 0,2 o 0,22 micrometri), e un catetere.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Questo medicinale contiene un componente citotossico legato con legame covalente all'anticorpo monoclonale (vedere le istruzioni speciali per la manipolazione e lo smaltimento riportate al paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Versamento ed edema

In pazienti trattati con Zynlonta sono stati segnalati versamenti ed edemi gravi (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per la comparsa o il peggioramento di edemi o versamenti. Zynlonta deve essere sospeso in caso di edema o versamento di grado 2 o superiore, fino alla risoluzione della tossicità. Prendere in considerazione la diagnostica per immagini nei pazienti che manifestano sintomi di versamento pleurico o pericardico, quali insorgenza o peggioramento di

dispnea e dolore toracico, e/o sintomi di ascite, quali gonfiore addominale e meteorismo. Avviare una terapia appropriata per l'edema o i versamenti (vedere paragrafo 4.2).

Mielosoppressione

Il trattamento con Zynlonta può causare mielosoppressione grave o severa, incluse neutropenia, trombocitopenia e anemia (vedere paragrafo 4.8).

Effettuare un emocromo completo prima di ogni dose di Zynlonta. In caso di citopenia possono essere necessari un monitoraggio di laboratorio più frequente e/o la sospensione, la riduzione della dose o l'interruzione di Zynlonta. Se pertinente, prendere in considerazione la somministrazione preventiva di fattori stimolanti le colonie granulocitarie (vedere paragrafo 4.2).

Infezioni

In pazienti trattati con Zynlonta sono state segnalate infezioni fatali e gravi, comprese infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per la comparsa o il peggioramento di segni e sintomi compatibili con un'infezione. In caso di infezione di grado 3 o 4, sospendere la somministrazione di Zynlonta fino alla risoluzione dell'infezione (vedere paragrafo 4.2).

Fotosensibilità e reazioni cutanee

In pazienti trattati con Zynlonta sono state segnalate gravi reazioni cutanee. Negli studi clinici con Zynlonta sono stati utilizzati corticosteroidi orali e topici e una terapia anti-pruriginosa per il trattamento delle reazioni cutanee (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per la comparsa o il peggioramento di reazioni cutanee, incluse le reazioni di fotosensibilità. In caso di reazioni cutanee severe (grado 3), sospendere la somministrazione di Zynlonta fino alla risoluzione (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere avvisati di limitare o evitare l'esposizione alla luce solare diretta, naturale o artificiale, anche attraverso i vetri delle finestre. I pazienti devono essere istruiti a proteggere la cute dall'esposizione alla luce solare indossando indumenti protettivi e/o applicando prodotti per la protezione solare. Se si manifesta una reazione cutanea o un'eruzione cutanea, prendere in considerazione una consulenza dermatologica (vedere paragrafo 5.3).

Tossicità embriofetale

Zynlonta può causare danni embriofetali se somministrato a donne in gravidanza, poiché contiene una sostanza genotossica (SG3199) che compromette le cellule in divisione.

Le donne in gravidanza devono essere informate dei potenziali rischi per il feto.

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zynlonta e nei 10 mesi successivi all'ultima dose. Gli uomini con partner in età fertile devono essere informati della necessità di adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zynlonta e nei 7 mesi successivi all'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

Fertilità

Negli studi non clinici, loncastuximab tesirine è stato associato a tossicità testicolare, e può quindi compromettere la funzione riproduttiva e la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione negli esseri umani per loncastuximab tesirine, tesirine libero, SG3199 e i relativi metaboliti.

Non ci si attendono interazioni farmacocinetiche clinicamente importanti (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

Donne

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con loncastuximab tesirine e per almeno 10 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose.

Uomini

A causa della potenziale genotossicità, gli uomini con partner in età fertile devono essere informati della necessità di adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con loncastuximab tesirine e per almeno 7 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di loncastuximab tesirine in donne in gravidanza non esistono. Con loncastuximab tesirine non sono stati effettuati studi di riproduzione sugli animali. Zynlonta può causare tossicità embriofetale se somministrato a donne in gravidanza, poiché contiene una sostanza genotossica (SG3199) che compromette le cellule in divisione. Zynlonta non è raccomandato durante la gravidanza, a meno che il potenziale beneficio per la donna non superi il potenziale rischio per il feto. Zynlonta non è raccomandato nelle donne in età fertile che non usano metodi contraccettivi.

Si raccomanda di effettuare un test di gravidanza prima dell'inizio della terapia con Zynlonta.

Allattamento

Non sono disponibili dati sulla presenza di loncastuximab tesirine o SG3199 nel latte materno, sugli effetti sul bambino allattato al seno o sulla produzione di latte. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Zynlonta e per almeno 3 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose.

Fertilità

Sulla base dei risultati degli studi sugli animali, loncastuximab tesirine può compromettere la fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, gli uomini trattati con questo medicinale devono essere avvisati di prendere in considerazione la conservazione di campioni di liquido seminale prima di iniziare il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zynlonta non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, nei pazienti trattati con loncastuximab tesirine è stata segnalata stanchezza, che deve essere tenuta in considerazione durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente con loncastuximab tesirine sono state γ -glutamyltransferasi aumentata (35,8%), neutropenia (34,9%), stanchezza (30,2%), anemia (28,8%), trombocitopenia (28,4%), nausea (26,5%), edema periferico (23,3%) ed eruzione cutanea (20,0%). Le reazioni avverse severe (\geq grado 3) più frequenti sono state neutropenia (24,2%), γ -glutamyltransferasi aumentata (17,2%), trombocitopenia (15,8%), anemia (11,6%) e infezioni (9,8%).

Le reazioni avverse gravi più frequenti sono state neutropenia febbrile (3,3%), dolore addominale, dispnea e versamento pleurico (1,9% ciascuno). L'infezione polmonare è stata identificata come reazione avversa associata ad esito fatale (0,5%).

Le reazioni avverse più frequenti che hanno portato all'interruzione del trattamento sono state γ -glutamyltransferasi aumentata (8,8%), edema periferico (2,8%), trombocitopenia (1,9%), versamento pleurico e pericardico (1,4% ciascuno).

La frequenza delle modifiche della dose o delle interruzioni del trattamento a causa di reazioni avverse è stata del 47,4%. La reazione avversa più frequente che ha portato a una riduzione della dose è stata γ -glutamyltransferasi aumentata (3,3%), mentre le reazioni avverse più frequenti che hanno portato a una somministrazione posticipata della dose sono state γ -glutamyltransferasi aumentata (17,7%), neutropenia (11,2%) e trombocitopenia (7,9%).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse si basano su 215 pazienti con DLBCL recidivante o refrattario che hanno ricevuto Zynlonta da solo come infusione endovenosa alla dose iniziale raccomandata (0,15 mg/kg) in due studi in monoterapia; di questi, 145 pazienti hanno partecipato allo studio pivotal di fase 2 ADCT-402-201 (LOTIS-2) e 70 pazienti hanno partecipato allo studio di fase 1 (ADCT-402-101). Questi pazienti sono stati esposti a Zynlonta per un tempo mediano di 45 giorni (intervallo: da 1 a 569 giorni).

Salvo diversamente indicato, le frequenze delle reazioni avverse si basano sulle frequenze degli eventi avversi per tutte le cause riportate negli studi clinici, per cui una parte degli eventi associati alle reazioni avverse può essere dovuta a cause diverse dal medicinale, come la malattia stessa, altri medicinali o cause non correlate.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (*system organ class*, SOC) secondo MedDRA e alla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2. Reazioni avverse segnalate con Zynlonta in pazienti adulti con DLBCL recidivante o refrattario

SOC MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni		Infezione polmonare ^a (include infezione ai polmoni) Infezione delle vie respiratorie superiori Infezioni delle vie respiratorie inferiori	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia Neutropenia Trombocitopenia	Neutropenia febbrile	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	Ritenzione di liquidi	Sovraccarico di liquidi
Patologie del sistema nervoso		Letargia	
Patologie cardiache		Versamento pericardico	Pericardite

SOC MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Versamento pleurico Dispnea ^b		
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale ^c Diarrea Nausea Vomito Stipsi	Ascite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Prurito Eritema	Reazione di fotosensibilità Eruzione cutanea maculopapulare Iperpigmentazione cutanea Eruzione cutanea pruriginosa Gonfiore del viso Dermatite bollosa	Eruzione cutanea pustolosa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore al collo Dolore alle estremità Dolore dorsale Dolore muscoloscheletrico Mialgia Dolore toracico muscoloscheletrico	Fastidio muscoloscheletrico Fastidio agli arti
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico Stanchezza	Edema della faccia Astenia Gonfiore periferico Gonfiore Dolore toracico non cardiaco	Edema generalizzato Edema
Esami diagnostici	γ -glutamilttransferasi aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata Alanina aminotransferasi aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata		
<p>a Reazioni avverse associate ad eventi di grado 5 b Dispnea include dispnea e dispnea da sforzo c Dolore addominale include dolore addominale, disturbo addominale, dolore addominale inferiore e dolore addominale superiore</p>			

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Versamento ed edema

In pazienti trattati con Zynlonta sono stati osservati versamenti ed edemi gravi. Edema e versamento di grado ≥ 3 si sono manifestati nel 5,6% dei pazienti. Un versamento pericardico di grado 3 o 4 si è manifestato nell'1,4% dei pazienti. Un versamento pleurico di grado 3 si è manifestato nel 2,8% dei pazienti, edema periferico e ascite di grado 3 nell'1,4% ciascuno e gonfiore periferico di grado 3 nello

0,5% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4). Versamento ed edema hanno portato all'interruzione del trattamento nel 5,1% dei pazienti. Non sono stati osservati eventi fatali di versamento o edema. Il tempo mediano all'esordio di versamento ed edema di grado ≥ 3 è stato, rispettivamente, di 115 giorni e 101 giorni (vedere paragrafo 4.4).

Mielosoppressione

Il trattamento con Zynlonta può indurre mielosoppressione severa. Neutropenia di grado 3 o 4 si è manifestata nel 24,2% dei pazienti, trombocitopenia di grado 3 o 4 nel 15,8% e anemia di grado 3 o 4 nell'11,6% dei pazienti. Neutropenia febbrile si è manifestata nel 3,3% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4). Trombocitopenia e neutropenia hanno portato all'interruzione del trattamento, rispettivamente, nell'1,9% e nello 0,5% dei pazienti. Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di anemia (vedere paragrafo 4.4). Il tempo mediano all'esordio di neutropenia, trombocitopenia e anemia di grado 3 o 4 è stato, rispettivamente, di 36,0 giorni, 28,5 giorni e 22,0 giorni (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni

In pazienti trattati con Zynlonta si sono manifestate infezioni fatali e gravi, comprese infezioni opportunistiche. Infezioni di grado ≥ 3 si sono manifestate nel 9,8% dei pazienti, con un'infezione fatale associata nello 0,5% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4). Le infezioni hanno portato all'interruzione del trattamento nello 0,9% dei pazienti.

Reazioni cutanee

In pazienti trattati con Zynlonta si sono manifestate reazioni cutanee severe. Reazioni cutanee di grado 3 si sono manifestate nel 3,7% dei pazienti e comprendevano reazione di fotosensibilità (1,4%),₂ eruzione cutanea (0,9%), eruzione cutanea pustolosa (0,5%), eruzione cutanea maculopapulare (0,5%) ed eritema (0,5%) (vedere paragrafo 4.4). Non si sono verificate reazioni cutanee di grado 4 o di grado 5. Tre (3) pazienti (1,4%) hanno interrotto il trattamento con Zynlonta a causa di reazioni cutanee di grado 1-2 e nessun paziente ha interrotto il trattamento con Zynlonta a causa di una reazione cutanea severa. Il tempo mediano all'esordio di reazioni da fotosensibilità di grado 3 è stato di 32,0 giorni e per le reazioni cutanee di grado 3 non dovute a fotosensibilità è stato di 56,0 giorni (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti trattati con Zynlonta sono state segnalate reazioni cutanee gravi. Negli studi clinici con Zynlonta sono stati utilizzati corticosteroidi orali e topici e una terapia anti-prurito per il trattamento delle reazioni cutanee (vedere paragrafo 4.4).

Test di funzionalità epatica

Anomalie di grado ≥ 3 nei test di funzionalità epatica sono state osservate nel 19,5% dei pazienti, con aumenti di grado 3 o 4 della γ -glutamilttransferasi (GGT) nel 17,2% dei pazienti. L'aumento della GGT ha determinato ritardo nella somministrazione della dose, riduzione della dose e interruzione definitiva del trattamento, rispettivamente, nel 17,7%, 3,3% e 8,8% dei pazienti. Un aumento di grado 3 dell'alanina aminotransferasi si è manifestato nel 2,8% dei pazienti, un aumento della fosfatasi alcalina ematica nell'1,4% e un aumento dell'aspartato aminotransferasi nello 0,9% dei pazienti. Un aumento della bilirubina ematica è stato osservato nel 2,8% dei pazienti, con severità di grado 3 nell'1,4% dei pazienti.

Esperienza post-marketing

Nelle segnalazioni *post-marketing* per Zynlonta sono state riscontrate le reazioni avverse al farmaco indicate sotto. Poiché queste reazioni si basano su segnalazioni su base volontaria in una popolazione di dimensioni incerte, non sempre è possibile stimare la frequenza in modo affidabile o stabilire una relazione causale con l'esposizione al farmaco.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: teleangectasia, vescicola, eruzione cutanea vescicolare (frequenza non nota).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Effettuare un trattamento sintomatico con misure di supporto standard per qualsiasi eventuale effetto tossico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici e immunomodulatori, agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco, altri anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco, codice ATC: L01FX22

Meccanismo d'azione

Loncastuximab tesirine è un coniugato anticorpo-farmaco (*antibody-drug conjugate*, ADC) diretto contro CD19. L'anticorpo monoclonale IgG1 kappa si lega al CD19 umano, una proteina transmembrana espressa sulla superficie delle cellule della linea B. SG3199 è il componente di tipo "piccola molecola", un dimero PBD e agente alchilante.

Dopo il legame con CD19, loncastuximab tesirine viene internalizzato, con successivo rilascio di SG3199 tramite clivaggio proteolitico. Una volta rilasciato, SG3199 si lega al solco minore del DNA, formando legami crociati interfilamento altamente citotossici, con conseguente morte cellulare.

Effetti farmacodinamici

Un'esposizione maggiore a loncastuximab tesirine nel ciclo 1 è stata associata a una maggiore efficacia nell'intervallo di dose 0,015-0,2 mg/kg (da 0,1 a 1,33 volte la dose massima raccomandata). Un'esposizione maggiore a loncastuximab tesirine nel ciclo 1 è stata associata a una maggiore incidenza di alcune reazioni avverse di grado ≥ 2 , incluse reazioni a carico della cute e delle unghie, anomalie ai test di funzionalità epatica e aumento della γ -glutamyltransferasi.

Elettrofisiologia cardiaca

Alla dose terapeutica massima raccomandata di 0,15 mg/kg durante il ciclo 1 e il ciclo 2, loncastuximab tesirine non induce aumenti medi considerevoli (ovvero > 20 msec) dell'intervallo QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Zynlonta è stata valutata nello studio ADCT-402-201 (LOTIS-2), uno studio in aperto, a braccio singolo, condotto su 145 pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante o refrattario dopo almeno 2 precedenti regimi sistemici. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con malattia "bulky" (definita come qualsiasi tumore con dimensione maggiore ≥ 10 cm), a causa di una bassa percentuale di risposta, e con linfoma del sistema nervoso centrale in fase attiva. I pazienti hanno ricevuto Zynlonta 0,15 mg/kg ogni 3 settimane per 2 cicli, quindi 0,075 mg/kg ogni

3 settimane nei cicli successivi. I pazienti sono stati trattati per 1 anno o più, in caso di beneficio clinico, o fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Nei 145 pazienti trattati con Zynlonta, il numero mediano di cicli è stato pari a 3 (intervallo da 1 a 26); il 60% ha ricevuto tre o più cicli e il 34% ha ricevuto cinque o più cicli. Dodici (12) pazienti sono stati sottoposti a trapianto di cellule staminali direttamente dopo il trattamento con Zynlonta.

Nei 145 pazienti arruolati, l'età mediana era di 66 anni (range da 23 a 94) e il 14% era di età pari o superiore a 75 anni, il 59% era di sesso maschile e il 94% aveva un *performance status* secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) di 0 o 1. L'etnia è stata riferita nel 97% dei pazienti; questi erano per il 90% bianchi, per il 3% neri e per il 2% asiatici. La diagnosi era DLBCL non altrimenti specificato (*not otherwise specified*, NOS) nell'88% dei pazienti (di cui il 20% aveva un DLBCL derivato da un linfoma di basso grado) e di linfoma ad alto grado a cellule B nel 7% dei pazienti. Il numero mediano di terapie precedenti era 3 (range da 2 a 7). Il 43% dei pazienti aveva ricevuto 2 terapie precedenti, il 24% aveva ricevuto 3 terapie precedenti e il 32% aveva ricevuto più di 3 terapie precedenti. Il 63% dei pazienti aveva una malattia refrattaria, il 17% era stato precedentemente sottoposto a trapianto di cellule staminali e il 9% a terapia a base di cellule T che esprimenti un recettore per l'antigene chimerico (*chimeric antigen receptor*, CAR).

L'efficacia è stata valutata in base alla percentuale di risposta complessiva (*overall response rate*, ORR), determinata da un Comitato di revisione indipendente (*Independent Review Committee*, IRC) secondo i criteri di Lugano 2014 (tabella 3). Il tempo mediano di follow-up è stato di 7,8 mesi (intervallo da 0,3 a 31).

Tabella 3. Risultati di efficacia in pazienti con DLBCL recidivante o refrattario

Parametro di efficacia	Zynlonta N = 145
Percentuale di risposta complessiva (ORR) secondo l'IRC ^a , (IC 95%)	48,3% (39,9; 56,7)
Percentuale di risposta completa (IC 95%)	24,8% (18,0; 32,7)
Tempo mediano alla risposta (intervallo), mesi	1,3 (1,1; 8,1)
Durata della risposta complessiva	N = 70
Mediana (IC 95%), mesi	13,4 (6,9; NV)
IC = intervallo di confidenza, NV = non valutabile ^a IRC = Comitato di revisione indipendente, in base ai criteri di Lugano 2014	

Immunogenicità

Come per tutte le proteine utilizzate a scopo terapeutico, esiste la possibilità che nei pazienti trattati con loncastuximab tesirine si sviluppi una risposta immunitaria. Nello studio ADCT-402-201 (LOTIS-2), 0 pazienti su 134 sono risultati positivi agli anticorpi anti-loncastuximab tesirine dopo il trattamento.

Popolazione anziana

Dei 145 pazienti con linfoma a grandi cellule B che hanno ricevuto Zynlonta nello studio ADCT-402-201 (LOTIS-2), il 55% era di età pari o superiore a 65 anni. Nel complesso non sono state osservate differenze in termini di sicurezza o efficacia tra questi pazienti e i pazienti più giovani.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zynlonta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del linfoma non Hodgkin a cellule B (B-NHL) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Procedura subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione a loncastuximab tesirine alla posologia raccomandata approvata nel ciclo 2 e allo stato stazionario è riportata nella tabella 4. La C_{max} di loncastuximab tesirine allo stato stazionario è stata del 39,0% più bassa rispetto alla C_{max} successiva alla seconda dose. Il tempo al raggiungimento dello stato stazionario è stato di circa 15 settimane.

Tabella 4. Parametri di esposizione a loncastuximab tesirine

Tempo	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng • die/mL)
Ciclo 2	2795 (36,4%)	22 082 (46,0%)
Stato stazionario	1705 (31,6%)	16 265 (34,9%)

C_{max} = massima concentrazione sierica prevista; AUC_{tau} = area sotto la curva nell'intervallo di somministrazione.

I dati sono presentati sotto forma di media geometrica e coefficiente di variazione (%CV)

Assorbimento

Zynlonta viene somministrato mediante infusione endovenosa. Non sono stati effettuati studi su altre vie di somministrazione.

Distribuzione

La media geometrica (CV%) del volume di distribuzione di loncastuximab tesirine è stata di 7,14 (22,9%) L.

Studi in vitro

SG3199 è un substrato della P-glicoproteina (P-gp), ma non è un substrato della proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP), del polipeptide trasportatore di anioni organici (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP)1B1, OATP1B3, o del trasportatore di cationi organici (*organic cation transporter*, OCT)1.

SG3199 non inibisce P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, il trasportatore di anioni organici (*organic anion transporter*, OAT)1, OAT3, OCT2, OCT1, la proteina di estrusione multifarmaco e di tossine (*multidrug and toxic extrusion*, MATE)1, MATE2-K, o la pompa di esportazione dei sali biliari (*bile salt export pump*, BSEP) a concentrazioni clinicamente rilevanti di SG3199 non coniugato.

Metabolismo/Biotrasformazione

La porzione di anticorpo monoclonale di loncastuximab tesirine viene verosimilmente metabolizzata in piccoli peptidi tramite vie cataboliche. La piccola molecola citotossica, SG3199, viene metabolizzata da CYP3A4/5 *in vitro*.

Studi in vitro

Enzimi del citocromo P450 (CYP): SG3199 non inibisce CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5 a concentrazioni clinicamente rilevanti di SG3199 non coniugato.

Eliminazione

La media geometrica (CV%) della clearance di loncastuximab tesirine è diminuita nel tempo da 0,34 L/die (53,2%) dopo una singola dose a 0,26 L/die (37,2%) allo stato stazionario. L'emivita media (deviazione standard) di loncastuximab tesirine è stata di 15,8 (6,26) giorni nel ciclo 1 e 20,5 (5,72) giorni allo stato stazionario.

Escrezione

Le vie di escrezione principali di SG3199 non sono state studiate negli esseri umani. I dati ottenuti in un modello animale (ratto) mostrano un'escrezione renale minima. Non ci sono dati clinici disponibili.

Popolazioni particolari

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di loncastuximab tesirine in base a età (20 - 94 anni), sesso, etnia (bianchi vs neri), peso corporeo (da 42,1 a 160,5 kg), stato ECOG (da 0 a 2) o compromissione renale da lieve a moderata (ClCr da 30 a < 90 mL/min utilizzando l'equazione di Cockcroft-Gault).

Pazienti con compromissione renale

La clearance di loncastuximab tesirine in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (ClCr da 30 a < 90 mL/min utilizzando l'equazione di Cockcroft-Gault) non differiva in misura significativa da quella dei pazienti con funzione renale normale.

Per SG3199, i dati ottenuti in un modello animale (ratto) mostrano un'escrezione renale minima. Non ci sono dati clinici disponibili.

Pazienti con compromissione epatica

Una compromissione epatica lieve (bilirubina totale \leq ULN e AST $>$ ULN, o bilirubina totale da > 1 a 1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) può aumentare l'esposizione a SG319 non coniugato, ma non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di loncastuximab tesirine.

Zynlonta non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (bilirubina totale $>$ 1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con loncastuximab tesirine o SG3199.

Genotossicità

SG3199 è risultato genotossico nel test del micronucleo *in vitro* e nel test di aberrazione cromosomica su linfociti umani, attraverso un meccanismo clastogenico. I risultati sono coerenti con l'effetto farmacologico di SG3199 quale agente cross-legante covalente del DNA. I risultati del test di mutazione batterica inversa (test di Ames) sono stati inconcludenti a causa della citotossicità.

Tossicità della riproduzione

Con loncastuximab tesirine non sono stati condotti studi dedicati di tossicità della riproduzione negli

animali.

Tuttavia, il componente citotossico di Zynlonta, SG3199, lega il DNA con legame crociato, è genotossico e tossico per le cellule in rapida divisione, il che indica una capacità potenziale di causare tossicità embriofetale.

Fertilità

Con loncastuximab tesirine non sono stati condotti studi sulla fertilità.

I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute con somministrazione endovenosa di loncastuximab tesirine in scimmie cynomolgus indicano una potenziale capacità di compromissione della funzione riproduttiva e della fertilità maschile. La somministrazione di loncastuximab tesirine in scimmie cynomolgus ogni 3 settimane a dosi di 0,6 mg/kg per un totale di 2 dosi, o ogni 3 settimane a dosi di 0,3 mg/kg per 13 settimane per un totale di 5 dosi ha indotto effetti avversi comprendenti riduzione del peso e/o delle dimensioni dei testicoli e dell'epididimo, atrofia dei tubuli seminiferi, degenerazione delle cellule germinali e/o contenuto spermatico ridotto nell'epididimo. La dose di 0,3 mg/kg ha portato negli animali a un'esposizione (AUC) approssimativamente 3 volte superiore rispetto all'esposizione alla dose umana massima raccomandata (*maximum recommended human dose*, MRHD) di 0,15 mg/kg. Gli effetti non sono stati reversibili al termine del periodo di riposo di 12 settimane dopo 4 o 13 settimane di somministrazione.

Tossicità

Negli studi di tossicità a dosi ripetute in scimmie cynomolgus, la somministrazione endovenosa di loncastuximab tesirine è stata associata a tossicità renale, compresi aumento del peso dei reni e nefropatia con infiammazione e fibrosi variamente reversibili.

Nelle scimmie cynomolgus sono state osservate macchie cutanee nere eventualmente associate a fototossicità, e ancora presenti dopo un periodo di 12 settimane senza trattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina monocloridrato
Polisorbato 20
Saccarosio

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato o somministrato in infusione con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

4 anni

Soluzione ricostituita

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima dell'uso, che non devono superare 4 ore in frigorifero (2 °C - 8 °C) o 4 ore a

temperatura ambiente (20 °C - 25 °C), a meno che la ricostituzione non avvenga in condizioni di asepsi controllate e validate. La stabilità chimico-fisica della soluzione ricostituita è stata dimostrata per un massimo di 4 ore in frigorifero (2 °C - 8 °C) o 4 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C).

Soluzione diluita

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere usata immediatamente dopo la preparazione. Se non viene usata immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima dell'uso, che non devono superare 24 ore in frigorifero (2 °C - 8 °C) o 8 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C), a meno che la diluizione non avvenga in condizioni di asepsi controllate e validate. La stabilità chimico-fisica della soluzione per infusione dopo la preparazione è stata dimostrata per un massimo di 24 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C).

Non utilizzare il medicinale se le condizioni di conservazione hanno superato i limiti indicati.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino (in vetro trasparente di tipo 1) chiuso con tappo (gomma rivestita in teflon), con sigillo in alluminio e capsula di chiusura a strappo in plastica, contenente 10 mg di loncastuximab tesirine. Confezione da un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali

Zynlonta contiene un componente citotossico e deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso degli agenti citotossici. Usare procedure per la manipolazione e lo smaltimento corretti dei medicinali antineoplastici e citotossici.

Adottare idonee tecniche di asepsi durante la manipolazione di questo medicinale.

Il prodotto ricostituito non contiene conservanti ed è esclusivamente monouso.

Zynlonta deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili sterile e diluito prima della somministrazione in una sacca per infusione endovenosa contenente glucosio al 5%.

La soluzione ricostituita e la soluzione per infusione diluita non devono essere congelate o esposte alla luce solare diretta.

Calcolo della dose

Calcolare la dose totale (mg) necessaria in base al peso del paziente e alla dose prescritta (vedere paragrafo 4.2).

- Per ottenere la dose calcolata può essere necessario più di un flaconcino.

Ricostituzione della polvere per concentrato

- Ricostituire ogni flaconcino di polvere per concentrato utilizzando 2,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili sterile, dirigendo il flusso verso la parete interna del flaconcino, per ottenere una concentrazione finale di 5 mg/mL.
- Ruotare delicatamente il flaconcino fino al completo dissolvimento della polvere. Non agitare.
- Ispezionare la soluzione ricostituita per escludere la presenza di particelle e alterazioni di colore. La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente, incolore o color giallo chiaro. Non usare la soluzione ricostituita se presenta alterazioni di colore, è torbida o contiene particelle visibili.
- Eliminare il flaconcino non utilizzato dopo la ricostituzione se il tempo di conservazione raccomandato è stato superato.

Diluizione in una sacca per infusione endovenosa

- Prelevare il volume necessario di soluzione ricostituita dal flaconcino utilizzando una siringa sterile. Eliminare gli eventuali residui rimasti nel flaconcino.
- Aggiungere il volume della soluzione ricostituita di Zynlonta necessario per la dose calcolata a una sacca per infusione endovenosa da 50 mL contenente **glucosio al 5%**.
- Miscelare delicatamente il contenuto della sacca per infusione endovenosa capovolgendo lentamente la sacca. Non agitare.
- Non sono state osservate incompatibilità tra Zynlonta e sacche per infusione endovenosa in polivinilcloruro (PVC), poliolefina (PO) e PAB (copolimero di etilene e propilene).
- Zynlonta deve essere somministrato attraverso una linea d'infusione dedicata dotata di un filtro in linea o aggiuntivo sterile, apirogeno, con bassa capacità di legame proteico (pori di 0,2 o 0,22 micrometri) e di catetere.

Smaltimento

Zynlonta è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1695/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 dicembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A
CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio di Zynlonta in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (titolare dell'AIC) deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il

formato del materiale di minimizzazione del rischio di fototossicità, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

Il materiale aggiuntivo di minimizzazione del rischio ha l'intento di ridurre il rischio di reazioni di fotosensibilità.

Il titolare dell'AIC deve assicurarsi che, in ogni Stato membro nel quale Zynlonta viene commercializzato, a tutti gli operatori sanitari che presumibilmente prescriveranno Zynlonta e a tutti i pazienti che presumibilmente utilizzeranno Zynlonta sia fornito il seguente materiale di minimizzazione del rischio:

- Scheda di allerta per il paziente
 - Le schede di allerta per il paziente vengono fornite ai medici che prescrivono Zynlonta, i quali le distribuiranno ai pazienti che ricevono Zynlonta (loncastuximab tesirine) per il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) o il linfoma ad alto grado a cellule B (HGBL) recidivanti o refrattari
 - I pazienti devono sempre portare con sé questa scheda, che riporta le seguenti importanti informazioni chiave di sicurezza per i pazienti:
 - Il trattamento con Zynlonta può aumentare il rischio di reazioni di fotosensibilità nei pazienti
 - Segni e sintomi delle reazioni di fotosensibilità
 - Istruzioni sull'importanza di evitare l'esposizione alla luce solare diretta e indiretta e di rivolgersi a un operatore sanitario qualora si manifesti una qualsiasi eruzione cutanea
 - Un messaggio di avvertenza sull'uso di Zynlonta da parte del paziente, per gli operatori sanitari che in qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza, si occupano del suo trattamento.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-bis del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Per confermare l'efficacia e la sicurezza di loncastuximab tesirine nel trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) e linfoma ad alto grado a cellule B (HGBL) recidivanti o refrattari dopo due o più linee di terapia sistemica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio ADCT-402-311 (LOTIS 5), uno studio di fase 3 volto a confrontare loncastuximab tesirine in associazione a rituximab (Lonca R) rispetto all'immunochemioterapia in pazienti con DLBCL recidivante o refrattario.	T4/2025

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zynlonta 10 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
loncastximab tesirine

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 10 mg di loncastximab tesirine.
Dopo la ricostituzione, ogni mL contiene 5 mg di loncastximab tesirine.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

L-istidina, L-istidina monocloridrato, polisorbato 20, saccarosio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.
Esclusivamente monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico
Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1695/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
FLACONCINO**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Zynlonta 10 mg polvere per concentrato
loncastuximab tesirine
Usò endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

e.v. dopo ricostituzione e diluizione

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 mg

6. ALTRO

Citotossico

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Zynlonta 10 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione loncastuximab tesirine

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Zynlonta e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Zynlonta
3. Come viene somministrato Zynlonta
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zynlonta
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Zynlonta e a cosa serve

Zynlonta è un medicinale contro il cancro, contenente il principio attivo loncastuximab tesirine.

Zynlonta serve a trattare gli adulti affetti da un tipo di cancro denominato **linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)**, quando:

- il cancro è ritornato (recidivato) dopo due o più trattamenti, oppure
- non ha risposto al trattamento precedente (refrattario).

Il linfoma diffuso a grandi cellule B è un cancro che si sviluppa a partire da un tipo di globuli bianchi denominati linfociti B (che vengono anche chiamati cellule B).

Si rivolga al medico o all'infermiere per qualsiasi domanda sull'azione di Zynlonta o sui motivi per i quali le è stato prescritto.

Come agisce Zynlonta?

Loncastuximab tesirine consiste di 2 parti: un anticorpo (una proteina destinata a riconoscere e a legarsi a un bersaglio specifico) e un agente citotossico (un medicinale in grado di uccidere le cellule, comprese le cellule del cancro). L'anticorpo contenuto in questo medicinale si lega a CD19, una proteina presente sulla superficie delle cellule B. Quando l'anticorpo si lega a queste cellule, comprese le cellule del cancro, il medicinale penetra all'interno delle cellule e le uccide.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Zynlonta

Zynlonta non deve essere somministrato se è **allergico a loncastuximab tesirine** o ad uno qualsiasi degli altri **componenti** di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Zynlonta:

- se ha o ha avuto recentemente un'**infezione in fase attiva**
- se ha **problemi al fegato**; i sintomi possono comprendere una colorazione giallastra della pelle e degli occhi (ittero). Il medico la terrà sotto osservazione per rilevare eventuali effetti indesiderati durante il trattamento
- se è **in gravidanza o sta pianificando una gravidanza**. Zynlonta può essere nocivo per il nascituro (per ulteriori informazioni, vedere paragrafo "Gravidanza, allattamento e fertilità").

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi.

Infezioni

In persone trattate con Zynlonta si sono manifestate infezioni gravi, comprese infezioni che possono portare alla morte. **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** in caso di nuova comparsa o peggioramento di segni o sintomi di infezione elencati al paragrafo 4, alla voce "Effetti indesiderati gravi".

Ritenzione di liquidi

Durante il trattamento con Zynlonta, l'organismo può trattenere una quantità eccessiva di liquidi. Questo effetto può essere grave. **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** se manifesta uno qualsiasi dei segni o sintomi di ritenzione di liquidi elencati al paragrafo 4, alla voce "Effetti indesiderati gravi". Il medico la sottoporrà a un trattamento appropriato per la ritenzione di liquidi. Se ha gonfiore gravi, il medico potrà interrompere il trattamento fino alla risoluzione del gonfiore.

Conte basse delle cellule del sangue (piastrine, globuli rossi e globuli bianchi)

Un livello basso di determinate cellule del sangue (conta bassa delle cellule del sangue) può essere grave o serio. Il medico o l'infermiere controllerà regolarmente le conte delle cellule del sangue durante il trattamento con Zynlonta. **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** se manifesta uno qualsiasi dei segni o sintomi di infezione elencati al paragrafo 4, alla voce "Effetti indesiderati gravi". Una conta bassa delle cellule del sangue potrebbe essere responsabile dell'infezione.

Reazioni cutanee

In persone trattate con Zynlonta si sono manifestate reazioni cutanee gravi. L'esposizione alla luce solare (anche attraverso i vetri delle finestre o dell'automobile) può causare scottature gravi. È importante utilizzare prodotti per la protezione solare e indossare indumenti idonei per evitare le scottature. **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** in caso di nuova comparsa o peggioramento di reazioni cutanee gravi. I segni e i sintomi sono elencati al paragrafo 4, alla voce "Possibili effetti indesiderati".

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini e ragazzi di età inferiore ai 18 anni, poiché non sono disponibili informazioni sul suo uso in questo gruppo d'età.

Altri medicinali e Zynlonta

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe **assumere qualsiasi altro medicinale**.

Contracezione (uomini e donne)

Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zynlonta e nei 10 mesi successivi all'ultima dose.

Gli **uomini** con partner in età fertile **devono adottare misure contraccettive efficaci** durante il trattamento con Zynlonta e nei 7 mesi successivi all'ultima dose. Si rivolga al medico riguardo alle misure contraccettive efficaci.

Gravidanza

Deve evitare di iniziare una gravidanza se sta prendendo questo medicinale. **Informi immediatamente il medico** se inizia una gravidanza o crede di essere in gravidanza durante il trattamento con Zynlonta. Il medico potrà effettuare un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Zynlonta.

Allattamento

Non allatti durante il trattamento e nei 3 mesi successivi all'ultima dose. Non è noto se Zynlonta passi nel latte materno.

Fertilità

Zynlonta **può causare problemi di fertilità negli uomini**, che possono compromettere la loro capacità di generare un figlio. Può chiedere informazioni sulla conservazione del liquido seminale prima di iniziare il trattamento. Per maggiori informazioni, si rivolga al medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Zynlonta non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se manifesta reazioni associate all'infusione o si sente stanco, debole o stordito (vedere paragrafo 4), non guidi, non vada in bicicletta e non usi utensili o macchine finché non si sente meglio.

Vedere paragrafo 4 per ulteriori informazioni sugli effetti indesiderati.

3. Come viene somministrato Zynlonta

Zynlonta viene somministrato sotto la supervisione di un medico esperto in questo tipo di trattamenti. Viene somministrato **in una vena** mediante flebo (infusione) **nell'arco di 30 minuti**.

La dose del medicinale dipende dal peso corporeo. La dose iniziale abituale è di 0,15 mg per ogni kg di peso corporeo.

Nella tabella in basso è riportata la dose raccomandata in ogni ciclo di trattamento.

Dose raccomandata	Ciclo
0,15 mg per kg ogni 21 giorni	1° ciclo
0,15 mg per kg ogni 21 giorni	2° ciclo
0,075 mg per kg ogni 21 giorni	dal 3° ciclo in poi

Il medico potrà ridurre la dose se si manifestano effetti indesiderati gravi.

Assunzione di desametasone con Zynlonta

Durante il trattamento con Zynlonta riceverà anche un altro medicinale, denominato desametasone, per ridurre gli effetti indesiderati dovuti al trattamento.

Riceverà 4 mg di desametasone per bocca o in vena due volte al giorno per tre giorni, iniziando il giorno precedente il trattamento con Zynlonta.

Se non riceve desametasone il giorno precedente il trattamento, questo medicinale deve essere somministrato almeno 2 ore prima della somministrazione di Zynlonta.

Con che frequenza viene somministrato Zynlonta

Zynlonta viene in genere somministrato ogni 3 settimane (il giorno 1 di un ciclo di 21 giorni).

- Prima di ogni infusione, il medico le somministrerà dei medicinali per ridurre la probabilità di comparsa di effetti indesiderati.
- Il medico potrà interrompere il trattamento, rimandare il trattamento o modificare la dose di Zynlonta nel caso lei manifesti effetti indesiderati gravi (vedere paragrafo 4, Possibili effetti indesiderati).
- Il medico effettuerà regolarmente degli esami del sangue per poter individuare eventuali effetti indesiderati di Zynlonta.

- Il medico stabilirà il numero di cicli di trattamento di cui ha bisogno.

Se riceve più Zynlonta di quanto deve

Poiché l'infusione viene somministrata dal medico o da altro personale appositamente formato, è improbabile che si verifichi un sovradosaggio. Se accidentalmente riceve una quantità eccessiva di medicinale, il medico la terrà sotto controllo e la sottoporrà ad ulteriori trattamenti, se necessario.

Se salta una dose di Zynlonta

Se salta una dose di Zynlonta, questa deve essere somministrata il prima possibile. La dose pianificata successiva potrebbe essere spostata, in modo da somministrarla 21 giorni dopo la dose omessa. L'intervallo di 21 giorni tra le dosi deve essere mantenuto.

Se interrompe il trattamento con Zynlonta

Non interrompa precocemente la terapia senza averne parlato con il medico.

La terapia con Zynlonta contro il linfoma richiede in genere un certo numero di infusioni. Il numero di infusioni che riceverà dipende dalla risposta al trattamento. Anche se nota un miglioramento dei sintomi, continui la terapia con Zynlonta finché il medico non deciderà di interrompere il trattamento. Se il trattamento viene interrotto troppo presto, i sintomi possono ripresentarsi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati gravi

Infezioni

In persone trattate con Zynlonta si sono manifestate infezioni gravi, comprese infezioni che possono portare alla morte. **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** se nota uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi:

- febbre
- brividi
- sintomi simili all'influenza (tosse, stanchezza o debolezza, dolori in tutto il corpo)
- mal di testa grave
- tagli o graffi accompagnati da arrossamento, calore, gonfiore o dolore

Ritenzione di liquidi

Durante il trattamento con Zynlonta, l'organismo può trattenere una quantità eccessiva di liquidi. Questo effetto può essere grave. Possono comparire gonfiori in varie parti del corpo comprendenti mani, piedi (molto comune) e addome (comune) o intorno agli organi interni, come il cuore (comune) e i polmoni (molto comune).

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi:

- dolore al torace (comune)
- difficoltà a respirare (molto comune)
- gonfiore in qualsiasi parte del corpo (molto comune)

Conta bassa delle cellule del sangue

Una conta bassa delle cellule del sangue (molto comune) può essere grave o seria. Il medico o l'infermiere controllerà regolarmente le conte delle cellule del sangue durante il trattamento con Zynlonta. **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** se nota ematomi o sanguinamenti, o uno qualsiasi dei segni e sintomi d'infezione sopra riportati.

Reazioni cutanee

In persone trattate con Zynlonta si sono manifestate reazioni cutanee (comune). Alcune possono essere gravi. **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** in caso di nuova comparsa o peggioramento di reazioni cutanee serie, comprendenti:

- sensibilità alla luce solare, comprese reazioni simili alle scottature solari, come spellature e irritazione dopo l'esposizione alla luce
- eruzione cutanea accompagnata da prurito
- formazione di vescicole sulla pelle
- macchie scure sulla pelle
- irritazione, gonfiore, dolore e/o lesioni cutanee nel sito di iniezione.

Altri effetti indesiderati

Informi il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comune: può riguardare più di 1 persona su 10

- stanchezza e pallore
- anomalie agli esami del sangue, che indicano:
 - o bassi livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni, talvolta con febbre
 - o conta bassa di piastrine, che può portare a sanguinamenti ed ematomi
 - o problemi al fegato
- mancanza d'appetito
- nausea o vomito
- diarrea
- mal di stomaco
- stitichezza
- arrossamento della pelle
- eruzione cutanea
- prurito.

Comune: può riguardare fino a 1 persona su 10

- infezione dei polmoni, comprendente bronchite o polmonite
- infezione del naso e della gola
- eruzione cutanea, caratterizzata da un'area piana arrossata coperta da piccoli noduli in rilievo
- dolore muscolare
- dolore alle articolazioni
- dolore alla schiena e al collo
- dolore alle braccia e alle gambe
- mancanza di energie.

Non comune: può riguardare meno di 1 persona su 10

- noduli in rilievo e pieni di pus sulla pelle
- disturbi agli arti
- disturbi ai muscoli e alle ossa
- infiammazione della membrana che circonda il cuore.

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- vene a tela di ragno (vasi sanguigni rotti situati vicino alla superficie della pelle)
- vesciche
- eruzione cutanea costituita da minuscole/piccole vesciche piene di liquido.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zynlonta

Zynlonta viene conservato dal medico e dal farmacista nell'ospedale o nella clinica nella quale è in trattamento.

Il medico, il farmacista o l'infermiere è responsabile della conservazione di questo medicinale e dello smaltimento corretto dei residui non utilizzati. Le informazioni seguenti sono destinate agli operatori sanitari.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

La soluzione ricostituita e la soluzione per infusione diluita non devono essere congelate o esposte alla luce solare diretta.

Zynlonta è un medicinale citotossico. Devono essere rispettate le misure speciali pertinenti per la manipolazione e lo smaltimento.

Il medico o il farmacista è responsabile dello smaltimento corretto dei residui non utilizzati di Zynlonta. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zynlonta

- Il **principio attivo** è loncastuximab tesirine. Ogni flaconcino contiene 10 mg di loncastuximab tesirine. Dopo ricostituzione, ogni mL contiene 5 mg di loncastuximab tesirine.
- Gli **altri componenti** sono: L-istidina, L-istidina monocloridrato, polisorbato 20, saccarosio.

Descrizione dell'aspetto di Zynlonta e contenuto della confezione

Questo medicinale si presenta come polvere bianca o biancastra, sotto forma di massa compatta. È fornito in un flaconcino di vetro ed è esclusivamente monouso. La polvere deve essere ricostituita e diluita prima dell'infusione.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Devono essere utilizzate le procedure previste per la manipolazione e lo smaltimento idonei dei medicinali antitumorali.

Ricostituzione della polvere per concentrato

- Ricostituire ogni flaconcino di polvere per concentrato utilizzando 2,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili sterile, dirigendo il flusso verso la parete interna del flaconcino, per ottenere una concentrazione finale di 5 mg/mL.
- Ruotare delicatamente il flaconcino fino al completo dissolvimento della polvere. Non agitare.
- Ispezionare la soluzione ricostituita per escludere la presenza di particelle e alterazioni di colore. La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente, incolore o color giallo chiaro. Non usare la soluzione ricostituita se presenta alterazioni di colore, è torbida o contiene particelle visibili.
- Eliminare il flaconcino non utilizzato dopo la ricostituzione se il tempo di conservazione raccomandato è stato superato.

Diluizione in una sacca per infusione endovenosa

- Prelevare il volume necessario di soluzione ricostituita dal flaconcino utilizzando una siringa sterile. Eliminare gli eventuali residui rimasti nel flaconcino.
- Aggiungere il volume della soluzione ricostituita di Zynlonta necessario per la dose calcolata a una sacca per infusione endovenosa da 50 mL contenente **glucosio al 5%**.
- Miscelare delicatamente il contenuto della sacca per infusione endovenosa capovolgendo lentamente la sacca. Non agitare.
- Non sono state osservate incompatibilità tra Zynlonta e sacche per infusione endovenosa in polivinilcloruro (PVC), poliolefina (PO) e PAB (copolimero di etilene e propilene).
- Zynlonta deve essere somministrato attraverso una linea d'infusione dedicata dotata di un filtro in linea o aggiuntivo sterile, apirogeno, con bassa capacità di legame proteico (pori di 0,2 o 0,22 micrometri) e di catetere.

Soluzione ricostituita

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima dell'uso, che non devono superare 4 ore in frigorifero (2 °C - 8 °C) o 4 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C), a meno che la ricostituzione non avvenga in condizioni di asepsi controllate e validate. La stabilità chimico-fisica della soluzione ricostituita è stata dimostrata per un massimo di 4 ore in frigorifero (2 °C - 8 °C) o 4 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C).

Soluzione diluita

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere usata immediatamente dopo la preparazione. Se non viene usata immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle

condizioni di conservazione prima dell'uso, che non devono superare 24 ore in frigorifero (2 °C - 8 °C) o 8 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C), a meno che la diluizione non avvenga in condizioni di asepsi controllate e validate. La stabilità chimico-fisica della soluzione per infusione dopo la preparazione è stata dimostrata per un massimo di 24 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C).