

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zynlonta 10 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de loncastuximab tesirina.

Después de la reconstitución, cada ml contiene 5 mg de loncastuximab tesirina.

Loncastuximab tesirina es un conjugado de anticuerpo con fármaco alquilante dirigido al CD19, compuesto de un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado, producido en células de ovario de hámster chino por tecnología de ADN recombinante, y conjugado con SG3199, un alquilante citotóxico denominado dímero de pirrolobenzodiazepina (PBD), mediante un conector valina-alanina escindible por proteasa. SG3199 acoplado al conector se designa SG3249, conocido también como tesirina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo liofilizado de blanco a blanquecino con aspecto de pastel.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zynlonta está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) y linfoma B de alto grado (LBAG), en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

4.2 Posología y forma de administración

Zynlonta solo se debe administrar bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes oncológicos.

Posología

La dosis recomendada de Zynlonta es 0,15 mg/kg cada 21 días durante 2 ciclos, seguidos por 0,075 mg/kg cada 21 días en los ciclos posteriores hasta el empeoramiento de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Premedicación con dexametasona

A no ser que esté contraindicado, se administrarán 4 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa dos veces al día durante 3 días, comenzando el día anterior a la administración de Zynlonta para atenuar las toxicidades asociadas a la pirrolobenzodiazepina (PBD). Si la administración de

dexametasona no se inicia el día anterior a la administración de Zynlonta, se deberá administrar dexametasona oral o intravenosa como mínimo 2 horas antes de la administración de Zynlonta.

Dosis retrasadas u olvidadas

Si se olvida una dosis prevista de Zynlonta, esta se deberá administrar lo antes posible y la pauta de administración se ajustará para mantener el intervalo de 21 días entre las dosis.

Modificación de la dosis

Para modificar las dosis debido a reacciones adversas hematológicas y no hematológicas (ver sección 4.8), consultar la tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Modificación de la dosis de Zynlonta en caso de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas

Reacciones adversas	Gravedad	Modificación de la dosis
Reacciones adversas hematológicas		
Neutropenia (ver sección 4.8)	Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $1 \times 10^9/l$	Suspender la administración de Zynlonta hasta que el recuento de neutrófilos vuelva a $1 \times 10^9/l$ o superior
Trombocitopenia (ver sección 4.8)	Recuento de plaquetas inferior a 50.000/ μl	Suspender la administración de Zynlonta hasta que el recuento de plaquetas vuelva a 50.000/ μl o superior
Reacciones adversas no hematológicas		
Edema o derrame (ver sección 4.8)	Grado 2 o superior	Suspender la administración de Zynlonta hasta que la toxicidad haya retornado a grado 1 o menos
Otras reacciones adversas (ver sección 4.8)	Grado 3 o superior	Suspender la administración de Zynlonta hasta que la toxicidad haya retornado a grado 1 o menos

Si la dosis se retrasa más de 3 semanas debido a una toxicidad relacionada con Zynlonta, las siguientes dosis se reducirán en un 50 %. Si después de la segunda dosis de 0,15 mg/kg (ciclo 2) es necesario reducir la dosis por toxicidad, el paciente recibirá la dosis de 0,075 mg/kg para el ciclo 3.

Si se produce de nuevo toxicidad después de dos reducciones de la dosis tras una reacción adversa, se deberá considerar la interrupción definitiva de Zynlonta.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes ≥ 65 años de edad no es necesario ajustar la dosis de Zynlonta (ver sección 5.1).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Zynlonta en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 5.2).

Zynlonta no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr 15 a 29 ml/min). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave, y de la insuficiencia renal terminal, con o sin hemodiálisis, sobre la farmacocinética de loncastuximab tesirina. En el caso de estos pacientes se debe hacer una monitorización adicional de las reacciones adversas cuando se les administre loncastuximab tesirina.

Para SG3199, los datos recopilados en un modelo animal (rata) muestran una excreción renal mínima. No hay datos clínicos disponibles.

Insuficiencia hepática

No se recomienda hacer un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq del límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] $>$ LSN o bilirrubina total >1 hasta $1,5 \times$ LSN y cualquier AST).

Zynlonta no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (bilirrubina total $>1,5 \times$ ULN y cualquier AST).

En los pacientes con insuficiencia hepática leve se recomienda la vigilancia de reacciones adversas.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de loncastximab tesirina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Zynlonta se administra por vía intravenosa.

La perfusión se administra durante 30 minutos a través de una vía intravenosa.

La extravasación de Zynlonta se ha asociado a irritación, inflamación, dolor y/o lesión del tejido, que puede ser grave (ver sección 4.8). El lugar de la perfusión se debe controlar para detectar una posible infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

Zynlonta se debe reconstituir y diluir usando una técnica aséptica bajo la supervisión de un profesional sanitario. Se debe administrar a través de una vía de perfusión específica equipada con un filtro en línea o añadido estéril, apirógeno, con baja afinidad por las proteínas (tamaño de poro de 0,2 o 0,22 micrómetros) y catéter.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Este medicamento contiene un componente citotóxico que está unido covalentemente al anticuerpo monoclonal (ver los procedimientos especiales para la manipulación y la eliminación en la sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Derrame o edema

Se han notificado derrame y edema graves en pacientes tratados con Zynlonta (ver sección 4.8).

Se debe observar a los pacientes para detectar la aparición o el empeoramiento de edemas o derrames. Se debe suspender la administración de Zynlonta en caso de edema o derrame de grado 2 o superior hasta que la toxicidad desaparezca. Se debe considerar el diagnóstico por la imagen en pacientes que presenten síntomas de derrame pleural o pericárdico, como aparición o empeoramiento de la disnea,

dolor torácico y/o ascitis tales como inflamación en el abdomen y distensión abdominal. Iniciar un manejo médico apropiado para el edema o los derrames (ver sección 4.2).

Mielosupresión

El tratamiento con Zynlonta puede causar una mielosupresión grave o intensa, incluso neutropenia, trombocitopenia y anemia (ver sección 4.8).

Antes de cada dosis de Zynlonta se deben revisar los hemogramas completos. Las citopenias pueden requerir un control analítico más frecuente y/o la suspensión pasajera, la reducción de la dosis o la interrupción definitiva de Zynlonta. Si procede se deberá considerar la administración de un factor estimulante de colonias de granulocitos profiláctico (ver la sección 4.2).

Infecciones

Se han notificado infecciones mortales o graves, incluidas infecciones oportunistas, en pacientes tratados con Zynlonta (ver sección 4.8).

Se debe observar a los pacientes para detectar signos o síntomas nuevos o de empeoramiento compatibles con infección. En caso de infección de grado 3 o 4, Zynlonta se debe suspender temporalmente hasta que la infección se haya resuelto (ver sección 4.2).

Fotosensibilidad y reacciones cutáneas

Se han notificado reacciones cutáneas graves en pacientes tratados con Zynlonta. En estudios clínicos con Zynlonta se usaron corticoesteroides orales y tópicos y terapia antipuriginosa para tratar las reacciones cutáneas (ver sección 4.8).

Se debe observar a los pacientes para detectar la aparición o el empeoramiento de reacciones cutáneas, incluidas reacciones de fotosensibilidad. Suspender provisionalmente la administración de Zynlonta en caso de reacciones cutáneas graves (grado 3) hasta que se resuelvan (ver sección 4.2). Es preciso advertir a los pacientes que deben minimizar o evitar la exposición a la luz directa del sol natural o artificial, incluida a través del cristal de las ventanas. Se debe indicar a los pacientes que deben proteger la piel de la exposición al sol usando ropa de protección solar y/o protectores solares. Se deberá considerar acudir al dermatólogo si se produce una reacción cutánea o exantema (ver sección 5.3).

Toxicidad embriofetal

Zynlonta puede causar daños embriofetales cuando se administra a embarazadas, porque contiene un compuesto genotóxico (SG3199) que afecta a las células que se dividen activamente.

Se debe informar a las embarazadas del riesgo potencial para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Zynlonta y en los 10 meses posteriores a la última dosis. Los hombres con parejas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Zynlonta y en los 7 meses posteriores a la última dosis (ver sección 4.6).

Fertilidad

En estudios no clínicos, loncastuximab tesirina se asoció a toxicidad testicular, por lo que puede afectar a la función reproductiva y la fertilidad masculinas (ver sección 5.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones en humanos para loncastuximab tesirina, tesirina libre, SG3199 y los metabolitos relacionados.

No se esperan interacciones FC clínicamente relevantes (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/métodos anticonceptivos en hombres y mujeres

Mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con loncastuximab tesirina y, como mínimo, en los 10 meses posteriores a la última dosis.

Hombres

Debido al potencial de genotoxicidad, los hombres con parejas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con loncastuximab tesirina y, como mínimo, en los 7 meses posteriores a la última dosis.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de loncastuximab tesirina en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios sobre la reproducción en animales con loncastuximab tesirina. Zynlonta puede causar toxicidad embriofetal cuando se administra a embarazadas, porque contiene un compuesto genotóxico (SG3199) y afecta a las células que se dividen activamente. Zynlonta no se recomienda durante el embarazo, a no ser que el posible beneficio para la mujer sea superior al posible riesgo para el feto. No se recomienda utilizar Zynlonta en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Se recomienda hacer una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con Zynlonta.

Lactancia

No se dispone de datos sobre la presencia de loncastuximab tesirina o SG3199 en la leche humana, sobre los efectos sobre el niño lactante ni sobre la producción de leche. No se puede excluir el riesgo para el niño lactante. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Zynlonta y durante al menos los 3 meses posteriores a la última dosis.

Fertilidad

Teniendo en cuenta los resultados de los estudios en animales, loncastuximab tesirina puede afectar a la fertilidad masculina (ver sección 5.3). Por tanto, se debe aconsejar a los hombres tratados con este medicamento considerar conservar y almacenar muestras de esperma antes de comenzar con el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zynlonta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se ha notificado fatiga en pacientes que tomaban loncastuximab tesirina. Esto se deberá tener en cuenta cuando se conduzca o utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de toxicidad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con loncastuximab tesirina fueron aumento de la γ -glutamyl-transferasa (35,8 %), neutropenia (34,9 %), fatiga (30,2 %), anemia (28,8 %), trombocitopenia (28,4 %), náuseas (26,5 %), edema periférico (23,3 %) y exantema (20,0 %). Las reacciones adversas graves (\geq grado 3) más frecuentes fueron neutropenia (24,2 %), aumento de la γ -glutamyl-transferasa (17,2 %), trombocitopenia (15,8 %), anemia (11,6 %) e infecciones (9,8 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neutropenia febril (3,3 %), dolor abdominal, disnea y derrame pleural (1,9 % cada reacción adversa). La infección pulmonar se identificó como reacción adversa asociada a un desenlace mortal (0,5 %).

Las reacciones adversas más frecuentes que conllevaron la retirada del tratamiento fueron aumento de la γ -glutamyl-transferasa (8,8 %), edema periférico (2,8 %), trombocitopenia (1,9 %), derrame pleural y pericárdico (1,4 % cada reacción adversa).

La frecuencia de la modificación de la dosis o interrupción debido a las reacciones adversas fue del 47,4 %. La reacción adversa más frecuente que provocó una reducción de la dosis fue el aumento de la γ -glutamyl-transferasa (3,3 %), y las reacciones adversas más frecuentes que causaron un retraso en la dosis fueron aumento de la γ -glutamyl-transferasa (17,7 %), neutropenia (11,2 %) y trombocitopenia (7,9 %).

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en 215 pacientes con LBDCG en recaída o refractario, que habían recibido Zynlonta solo en perfusión intravenosa a la dosis inicial recomendada (0,15 mg/kg) en dos estudios monoterapia, de los cuales 145 pacientes participaron en el estudio fundamental de fase 2 ADCT-402-201 (LOTIS-2) y 70 pacientes, en el estudio de fase 1 (ADCT-402-101). Estos pacientes fueron expuestos a Zynlonta durante una mediana de 45 días (intervalo de 1 a 569 días).

A menos que se indique lo contrario, las frecuencias de las reacciones adversas se basan en frecuencias de acontecimientos adversos por cualquier causa en los estudios clínicos, donde un porcentaje de los acontecimientos de una reacción adversa puede tener una causa que no sea el medicamento, como otros medicamentos o causas no relacionadas.

Las reacciones adversas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y se clasifican, por su frecuencia, como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan según la gravedad de mayor a menor.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas para Zynlonta en pacientes adultos con LBDCG en recaída o refractario

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Neumonía ^a (incluyendo infección pulmonar) Infección del tracto respiratorio superior Infección del tracto respiratorio inferior	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia Neutropenia Trombocitopenia	Neutropenia febril	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida del apetito	Retención de líquidos	Hipervolemia
Trastornos del sistema nervioso		Letargia	
Trastornos cardíacos		Derrame pericárdico	Pericarditis

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Derrame pleural Disnea ^b		
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal ^c Diarrea Náuseas Vómitos Estreñimiento	Ascitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Prurito Eritema	Reacción de fotosensibilidad Erupción maculopapuloso Hiperpigmentación de la piel Erupción pruriginosa Inflamación de la cara Dermatitis vesicular	Exantema pustuloso
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de cuello Dolor en la extremidad Dorsalgia Artromialgia Mialgia Dolor torácico musculoesquelético	Molestias musculoesqueléticas Molestias en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico Fatiga	Edema facial Astenia Inflamación periférica Inflamación Dolor torácico no cardíaco	Edema generalizado Edema
Exploraciones complementarias	Aumento de la γ -glutamyl-transferasa Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea		

a Reacciones adversas asociadas de grado 5
b La disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo
c El dolor abdominal incluye dolor abdominal, malestar abdominal, dolor en la región abdominal inferior y dolor en la región abdominal superior

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Derrame o edema

En pacientes tratados con Zynlonta se han producido derrame y edema graves. En el 5,6 % de los pacientes se produjo edema y derrame de grado ≥ 3 . En el 1,4% de los pacientes se produjo derrame pericárdico de grado 3 o 4. En el 2,8 % de los pacientes se produjo derrame pleural de grado 3, y en el 1,4 %, edema periférico y ascitis de grado 3, respectivamente, e inflamación periférica de grado 3 en el 0,5 % de los pacientes (ver sección 4.4). El derrame y el edema provocaron la interrupción definitiva del tratamiento en el 5,1 % de los pacientes. No se produjeron acontecimientos mortales de derrame o

edema. La mediana de tiempo hasta la aparición del derrame y el edema de grado ≥ 3 fue de 115 y 101 días, respectivamente (ver sección 4.4).

Mielosupresión

El tratamiento con Zynlonta puede provocar una mielosupresión grave. La neutropenia de grado 3 o 4 se produjo en el 24,2 % de los pacientes, la trombocitopenia de grado 3 o 4 en el 15,8 % y la anemia de grado 3 o 4 en el 11,6 % de los pacientes. La neutropenia febril se produjo en el 3,3 % de los pacientes (ver la sección 4.4). La trombocitopenia y la neutropenia provocaron la interrupción definitiva del tratamiento en el 1,9 % y el 0,5 % de los pacientes, respectivamente. Ningún paciente interrumpió el tratamiento por anemia (ver sección 4.4). La mediana de tiempo hasta la aparición de la neutropenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 o 4 fue de 36,0, 28,5 y 22,0 días, respectivamente (ver sección 4.4).

Infecciones

En pacientes tratados con Zynlonta se produjeron infecciones mortales y graves, incluyendo infecciones oportunistas. Las infecciones de grado ≥ 3 se produjeron en el 9,8 % de los pacientes, con una infección mortal asociada en el 0,5 % de los pacientes (ver sección 4.4). Las infecciones provocaron la interrupción definitiva del tratamiento en el 0,9 % de los pacientes.

Reacciones cutáneas

En pacientes tratados con Zynlonta se produjeron reacciones cutáneas graves. En el 3,7 % de los pacientes se produjeron reacciones cutáneas de grado 3, incluyendo reacción de fotosensibilidad (1,4 %), exantema (0,9 %), exantema pustuloso (0,5 %), exantema maculopapuloso (0,5 %) y eritema (0,5 %) (ver sección 4.4). No se produjeron reacciones cutáneas de grado 4 o 5. Tres (3) pacientes (1,4 %) interrumpieron de manera definitiva el tratamiento con Zynlonta debido a reacciones cutáneas de grado 1-2, y ningún paciente suspendió el tratamiento por una reacción cutánea grave. La mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones de fotosensibilidad de grado 3 fue de 32,0 días, y de 56,0 días para las reacciones cutáneas no debidas a la fotosensibilidad (ver sección 4.4).

Las reacciones cutáneas graves se han notificado en pacientes tratados con Zynlonta. En estudios clínicos con Zynlonta se usaron corticoesteroides orales y tópicos y terapia antipuriginosa para tratar las reacciones cutáneas (ver sección 4.4).

Pruebas de la función hepática

Se produjeron anomalías en las pruebas de la función hepática de gravedad grado ≥ 3 en el 19,5 % de los pacientes, con aumento de la γ -glutamyl-transferasa (GGT) de grado 3 o 4 en el 17,2 % de los pacientes. El aumento de la GGT se tradujo en un retraso en la dosis, una reducción de la dosis y la suspensión del tratamiento en el 17,7 %, 3,3 % y 8,8 % de los pacientes, respectivamente. En el 2,8 % de los pacientes se produjo un aumento de la alanina aminotransferasa de grado 3, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea en el 1,4 % y aumento de la aspartato aminotransferasa en el 0,9 %. Se observó un aumento de la bilirrubina sanguínea en el 2,8 % de los pacientes, siendo de grado 3 en el 1,4 % de ellos.

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas al medicamento se han identificado a partir de las notificaciones posteriores a la comercialización de Zynlonta. Dado que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: telangiectasia, ampollas, erupción vesicular (frecuencia no conocida).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se debe aplicar un tratamiento sintomático y medidas de apoyo para el manejo de cualquier toxicidad observada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales y conjugados de medicamentos con anticuerpos, otros anticuerpos monoclonales y conjugados de medicamentos con anticuerpos, código ATC: L01FX22

Mecanismo de acción

Loncastuximab tesirina es un conjugado anticuerpo-fármaco (CAF) dirigido a CD19. El componente anticuerpo monoclonal IgG1 kappa se une a la proteína transmembrana CD19 expresada sobre la superficie de las células de linaje B. El componente molecular pequeño es un alquilante, SG3199, dímero de PBD.

Después de unirse a CD19, loncastuximab tesirina se interioriza y se produce la liberación de SG3199 mediante escisión proteolítica. El SG3199 liberado se une al surco menor del ADN y forma entrecruzamientos intercatenarios del ADN altamente citotóxicos, induciendo así la muerte celular.

Efectos farmacodinámicos

Una exposición más alta a loncastuximab tesirina en el ciclo 1 se asoció con una mayor eficacia en el rango de dosis de 0,015-0,2 mg/kg (de 0,1 a 1,33 veces la dosis máxima recomendada). Una exposición más alta a loncastuximab tesirina en el ciclo 1 se asoció con una mayor incidencia de algunas reacciones adversas de grado ≥ 2 , incluyendo reacciones en la piel y las uñas, anomalías en las pruebas de la función hepática y un aumento de la γ -glutamyl-transferasa.

Electrofisiología cardíaca

En la máxima dosis terapéutica recomendada de 0,15 mg/kg durante el ciclo 1 y el ciclo 2, loncastuximab tesirina no provoca importantes aumentos medios (es decir, > 20 ms) en el intervalo QTc.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Zynlonta se evaluó en un estudio abierto con un solo grupo ADCT-402-201 (LOTIS-2) en 145 pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o refractario después de como mínimo 2 terapias sistémicas previas. En el estudio se excluyó a los pacientes con enfermedad bulky (definida como cualquier tumor ≥ 10 cm en su diámetro máximo), debido a una menor tasa de respuesta, y linfoma activo del sistema nervioso central. Los pacientes recibieron 0,15 mg/kg de Zynlonta cada 3 semanas durante 2 ciclos, después 0,075 mg/kg cada 3 semanas durante los ciclos posteriores. Los pacientes estuvieron en tratamiento durante 1 año, o más si estaban obteniendo un beneficio clínico o hasta el empeoramiento de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Entre los 145 pacientes que recibieron Zynlonta, la mediana del número de ciclos fue 3 (intervalo de 1 a 26), donde el 60 % recibió tres o más ciclos y el 34 %, cinco o más ciclos. Doce (12) pacientes recibieron un trasplante de células progenitoras directamente después del tratamiento con Zynlonta.

De los 145 pacientes incluidos, la mediana de edad fue de 66 años (intervalo de 23 a 94), donde el 14 % tenía 75 años de edad y más, 59 % eran hombres y el 94 % tenía un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 1. La raza se notificó en el 97 % de los pacientes, de ellos, el 90 % eran blancos, el 3 % negros y el 2 % asiáticos. El diagnóstico fue LBDCG sin especificar (NOS) en el 88 % (incluyendo un 20 % con LBDCG derivado de linfoma de grado bajo), y linfoma de células B de alto grado en el 7 %. La mediana del número de las terapias previas fue 3 (intervalo de 2 a 7). El 43 % de los pacientes recibieron 2 terapias previas, el 24 % recibieron 3 terapias previas y el 32 %, más de 3 terapias previas. El 63 % de los pacientes tenían enfermedad refractaria, el 17 % con trasplante de células progenitoras previo, y el 9 % con tratamiento con linfocitos T-CAR (receptor quimérico para el antígeno).

La eficacia se evaluó sobre la base de la tasa global de respuesta (TGR) según la valoración de un comité de revisión independiente (CRI) usando los criterios de Lugano 2014 (tabla 3). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 7,8 meses (intervalo de 0,3 a 31).

Tabla 3: Resultados de la eficacia en pacientes con LBDCG en recaída o refractario

Parámetro de la eficacia	Zynlonta N = 145
Tasa global de respuesta según CRI^a, (IC 95 %)	48,3 % (39,9, 56,7)
Tasa de respuesta completa (IC 95 %)	24,8 % (18,0, 32,7)
Mediana de tiempo hasta la respuesta (intervalo), meses	1,3 (1,1, 8,1)
Duración de la respuesta global	N = 70
Mediana (IC 95 %), meses	13.4 (6.9, NE)
IC = intervalo de confianza, NE = no estimable ^a CRI = comité de revisión independiente usando los criterios de Lugano 2014	

Inmunogenicidad

Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, en los pacientes tratados con loncastuximab tesirina se puede producir una respuesta inmune. En el estudio ADCT-402-201 (LOTIS-2), 0 de 134 pacientes fueron positivos para anticuerpos frente a loncastuximab tesirina después del tratamiento.

Población de edad avanzada

De los 145 pacientes con linfoma difuso de células B grandes tratados con Zynlonta en el estudio ADCT-402-201 (LOTIS-2), el 55 % tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad ni en la efectividad entre ellos y los pacientes más jóvenes.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Zynlonta en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del linfoma no Hodgkin de células B (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La exposición a loncastuximab tesirina a la dosis recomendada autorizada en el ciclo 2 y en estado estacionario se muestra en la tabla 4. La $C_{m\acute{a}x}$ en equilibrio estacionario de loncastuximab tesirina fue un 39,0 % inferior que la $C_{m\acute{a}x}$ después de la segunda dosis. El tiempo hasta alcanzar el equilibrio estacionario fue aproximadamente 15 semanas.

Tabla 4: Parámetros de exposición a loncastuximab tesirina

Tiempo	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	ABC_{τ} (ng • día/ml)
Ciclo 2	2.795 (36,4 %)	22.082 (46,0 %)
Equilibrio estacionario	1.705 (31,6 %)	16.265 (34,9 %)

$C_{m\acute{a}x}$ = Concentración sérica máxima prevista; ABC_{τ} = Área bajo la curva por encima del intervalo de administración.

Datos presentados como media geométrica y coeficiente de variación (% CV)

Absorción

Zynlonta se administra como perfusión intravenosa. No se han hecho estudios con otras vías de administración.

Distribución

La media geométrica (% CV) del volumen de distribución de loncastuximab tesirina fue 7,14 (22,9 %) l.

Estudios in vitro

SG3199 es un sustrato de p-glicoproteína (P-gp), pero no un sustrato de proteína de resistencia del cáncer de mama (PRCM), polipéptido transportador de aniones orgánicos (PTAO)1B1, PTAO1B3, o transportador de cationes orgánicos (TCO)1.

SG3199 no inhibe la P-gp, PRCM, PTAO1B1, PTAO1B3, polipéptido transportador de aniones orgánicos (PTAO)1, PTAO3, TCO, TCO1, proteína de extrusión de antimicrobianos (MATE)1, MATE2-K, o proteína excretora de sales biliares (BSEP) a concentraciones de SG3199 no conjugado clínicamente relevantes.

Metabolismo/biotransformación

Se espera que la porción del anticuerpo monoclonal de loncastuximab tesirina se metabolice en pequeños péptidos mediante rutas catabólicas. La molécula pequeña citotóxica, SG3199, se metaboliza mediante CYP3A4/5 *in vitro*.

Estudios in vitro

Enzimas del citocromo P450 (CYP): SG3199 no inhibe a CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ni CYP3A4/5 a concentraciones de SG3199 no conjugado clínicamente relevantes.

Eliminación

La media geométrica (% CV) del aclaramiento de loncastuximab tesirina se redujo con el tiempo de 0,34 l/día (53,2 %) después de una sola dosis hasta 0,26 l/día (37,2 %) en equilibrio estacionario. La semivida media (desviación estándar) de loncastuximab tesirina fue 15,8 (6,26) días en el ciclo 1 y 20,5 (5,72) días en equilibrio estacionario.

Excreción

No se han estudiado las principales rutas de excreción de SG3199 en humanos. Los datos recopilados en un modelo animal (rata) muestran una excreción renal mínima. No hay datos clínicos disponibles.

Poblaciones específicas

No se han observado diferencias significativas en la farmacocinética de loncastuximab tesirina en base a la edad (20 – 94 años), sexo, raza (blanca vs. negra), peso corporal (42,1 a 160,5 kg), estado ECOG (0 a 2) o insuficiencia renal de leve a moderada (CLcr desde 30 hasta <90 ml/min usando la ecuación de Cockcroft-Gault).

Pacientes con insuficiencia renal

El aclaramiento de loncastuximab tesirina en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (CLcr desde 30 hasta <90 ml/min usando la ecuación de Cockcroft-Gault) no fue significativamente diferente del de los pacientes con una función renal normal.

Para SG3199, los datos recopilados en un modelo animal (rata) muestran una excreción renal mínima. No hay datos clínicos disponibles.

Pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN, bilirrubina total $>$ 1 hasta $1,5 \times$ ULN y cualquier AST) puede aumentar la exposición del SG3199 no conjugado; no obstante, no se constató ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de loncastuximab tesirina.

Zynlonta no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (bilirrubina total $>$ $1,5 \times$ ULN y cualquier AST).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con loncastuximab tesirina o SG3199.

Genotoxicidad

SG3199 fue genotóxico en una prueba de los micronúcleos *in vitro* y en un ensayo de aberración cromosómica usando linfocitos humanos mediante un mecanismo clastogénico. Estos resultados

concuerdan con el efecto farmacológico de SG3199 como un agente de entrecruzamiento de ADN covalente. Los resultados de un ensayo de mutación bacteriana inversa (test de Ames) no fueron concluyentes debido a la citotoxicidad.

Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios específicos de toxicidad reproductiva en animales con loncastuximab tesirina.

No obstante, el componente citotóxico de Zynlonta, SG3199, se entrecruza con el ADN, es genotóxico y es tóxico para las células de división rápida, lo que sugiere su potencial para provocar toxicidad embriofetal.

Fertilidad

No se han hecho estudios de fertilidad con loncastuximab tesirina o SG3199.

Los resultados de los ensayos de toxicidad por dosis repetidas con administración intravenosa de loncastuximab tesirina en monos cynomolgus indican la posibilidad de deterioro de la función reproductora y la fertilidad masculinas. La administración de loncastuximab tesirina a monos cynomolgus de un total de 2 dosis de 0,6 mg/kg cada una cada 3 semanas, o 5 dosis de 0,3 mg/kg cada una cada 3 semanas durante 13 semanas, provocó resultados adversos como una disminución del peso y/o del tamaño de los testículos y epidídimo, atrofia de los túbulos seminíferos, degeneración de las células germinativas y/o una reducción del contenido de esperma epididimario. La dosis de 0,3 mg/kg en animales resulta en una exposición (ABC) que es aproximadamente 3 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) de 0,15 mg/kg. Los hallazgos no fueron reversibles al final del periodo de recuperación de 12 semanas después de 4 o 13 semanas de administración.

Toxicidades

En estudios de toxicidad a dosis repetidas en monos cynomolgus, la administración intravenosa de loncastuximab tesirina se asoció a toxicidad renal, incluyendo aumento en el peso de los riñones y nefropatía con inflamación reversible variable y fibrosis.

En los monos cynomolgus se observaron manchas cutáneas negras asociadas a la fototoxicidad, y seguían presentes después de un periodo de 12 semanas sin tratamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Monoclorhidrato de L-histidina
Polisorbato 20
Sacarosa

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse o administrarse como perfusión con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

4 años

Solución reconstituida

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, es responsabilidad del usuario cumplir los tiempos y condiciones de conservación en uso antes de utilizarla. El tiempo máximo de conservación es de 4 horas en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) o 4 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C), a no ser que la reconstitución se haya hecho en condiciones asépticas controladas y validadas. La estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida ha sido demostrada durante un máximo de 4 horas refrigerada (entre 2 °C y 8 °C) o 4 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C).

Solución diluida

Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada para la perfusión debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, es responsabilidad del usuario cumplir los tiempos y condiciones de conservación en uso antes de utilizarla. El tiempo máximo de conservación es de 24 horas en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) u 8 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C), a no ser que la dilución se haya hecho en condiciones asépticas controladas y validadas. La estabilidad química y física en uso de la solución preparada ha sido demostrada durante un máximo de 24 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C).

No utilizar el medicamento si las condiciones de conservación superan los límites.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial (vidrio transparente de tipo I) cerrado con un tapón (goma recubierta de teflón) y una cápsula de cierre extraíble de plástico con un precinto de aluminio, con 10 mg de loncastximab tesirina. Tamaño del envase: un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales

Zynlonta contiene un componente citotóxico y debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes citotóxicos. Se deben utilizar procedimientos para la manipulación y eliminación adecuadas de medicamentos antineoplásicos y citotóxicos.

Se debe seguir una técnica aséptica adecuada durante la manipulación de este medicamento.

El medicamento reconstituido no contiene conservantes y está previsto para una sola dosis.

Zynlonta se debe reconstituir usando agua estéril para preparaciones inyectables, y se debe diluir en una bolsa para perfusión intravenosa con 5 % de glucosa antes de la administración.

Tanto la solución reconstituida como la solución diluida para perfusión no se deben congelar ni exponer a la luz directa del sol.

Cálculo de la dosis

Calcular la dosis total (mg) necesaria en base al peso del paciente y la dosis prescrita (ver sección 4.2).

- Es posible que se necesite más de un vial para lograr la dosis calculada.

Reconstitución del polvo para concentrado

- Reconstituir cada vial de polvo para concentrado con 2,2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables con el chorro dirigido hacia el interior de la pared del vial, para obtener una concentración final de 5 mg/ml.
- Remover suavemente el vial con movimientos circulares hasta que el polvo se haya disuelto por completo. No agitar.
- Comprobar si la solución reconstituida contiene partículas o ha cambiado de color. La solución debe tener un aspecto de claro a ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla. No usar si la solución reconstituida ha cambiado de color, está turbia o contiene partículas visibles.
- Desechar el vial que no se haya usado después de la reconstitución si se ha superado el tiempo de almacenamiento recomendado.

Dilución en una bolsa para perfusión intravenosa

- Extraer el volumen necesario de la solución reconstituida del vial usando una jeringa estéril. Desechar la solución no utilizada que haya quedado en el vial.
- Añadir el volumen de dosis calculada de la solución reconstituida de Zynlonta en una bolsa para perfusión intravenosa de 50 ml con **5 % de glucosa**.
- Mezclar suavemente la bolsa para perfusión intravenosa poniendo boca abajo la bolsa. No agitar.
- No se han observado incompatibilidades entre Zynlonta y las bolsas para perfusión intravenosa con los materiales de policloruro de vinilo (PVC), poliolefina (PO) y PAB (copolímero de etileno y propileno), que entran en contacto con el medicamento
- Zynlonta se debe administrar a través de una vía de perfusión específica equipada con un filtro en línea o añadido estéril, apirógeno, con baja afinidad por las proteínas (tamaño de poro de 0,2 o 0,22 micrómetros) y catéter.

Eliminación

Zynlonta es para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1695/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 de diciembre de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DEL DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Zynlonta en cada Estado miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar con la autoridad nacional competente el contenido y el formato del material de minimización del riesgo de fototoxicidad, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El propósito de un material adicional para la minimización de los riesgos es reducir el riesgo de reacciones de fotosensibilidad.

El TAC debe asegurarse de que en todos los Estados miembros donde se comercializa Zynlonta, todos los médicos que pueden recetar Zynlonta y todos los pacientes vayan a usar Zynlonta reciban el material siguiente para la minimización de los riesgos:

- Tarjeta de alerta para el paciente
 - La tarjeta de alerta para el paciente se entrega a los médicos que recetan Zynlonta para que la distribuyan entre los pacientes que reciben Zynlonta (loncastuximab tesirina) para el tratamiento del linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) y linfoma B de alto grado (LBAG) en recaída o refractario.
 - Los pacientes deben llevar esta tarjeta siempre consigo. La tarjeta contiene la siguiente información clave fundamental para los pacientes sobre la seguridad:
 - El tratamiento con Zynlonta puede aumentar el riesgo de reacciones de fotosensibilidad en los pacientes
 - Los signos y los síntomas de las reacciones de fotosensibilidad
 - Las instrucciones para evitar la exposición a la luz directa e indirecta del sol, y para ponerse en contacto con un profesional sanitario si se produce una erupción cutánea
 - Un mensaje de advertencia para los profesionales sanitarios que traten al paciente en cualquier situación, incluidas las urgencias, que indica que el paciente está usando Zynlonta

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para confirmar la eficacia y la seguridad de loncastuximab tesirina en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) y linfoma B de alto grado (LBAG) en recaída o refractario, después de dos o más líneas de terapia sistémica, el TAC deberá enviar los resultados finales del estudio ADCT-402-311 (LOTIS-5), un estudio de fase 3 que compara loncastuximab tesirina combinada con rituximab (Lonca-R) frente a inmunoterapia en pacientes con LBDCG en recaída o refractario.	Q4/2025
Para confirmar la seguridad de loncastuximab tesirina en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) y linfoma B de alto grado (LBAG) en recaída o refractario, después de dos o más líneas de terapia sistémica, el TAC deberá enviar los resultados finales del estudio ADCT-402-201, un estudio de fase 2 con un solo grupo que investiga la eficacia y la seguridad de loncastuximab tesirina en pacientes con LBDCG en recaída o refractario.	Q4/2023

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zynlonta 10 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
loncastuximab tesirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 10 mg de loncastuximab tesirina.
Después de la reconstitución, cada ml contiene 5 mg de loncastuximab tesirina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

L-histidina, monoclóhidrato de L-histidina, polisorbato 20, sacarosa

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa después de la reconstitución y dilución.
De un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico
No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1695/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
VIAL**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zynlonta 10 mg polvo para concentrado
loncastuximab tesirina
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

IV después de la reconstitución y dilución

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 mg

6. OTROS

Citotóxico

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Zynlonta 10 mg polvo para concentrado para solución para perfusión loncastuximab tesirina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zynlonta y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Zynlonta
3. Cómo se administra Zynlonta
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zynlonta
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zynlonta y para qué se utiliza

Zynlonta es un medicamento oncológico que contiene el principio activo loncastuximab tesirina.

Zynlonta se usa para tratar a adultos con un tipo de cáncer llamado **linfoma B difuso de células grandes (LBDCG)** que:

- han sufrido una recaída después de dos o más tratamientos, o
- no han respondido a tratamientos previos (refractarios).

El linfoma difuso de células B grandes es un cáncer que se desarrolla de un tipo de glóbulo blanco llamado linfocito B o también célula B.

Consulte a con su médico o enfermero si tiene cualquier duda sobre el funcionamiento de Zynlonta y el motivo por el que le han prescrito este medicamento.

Cómo funciona Zynlonta

Loncastuximab tesirina consta de 2 partes: un anticuerpo (un tipo de proteína diseñada para reconocer y unirse a una diana específica) y un agente citotóxico (un fármaco capaz de matar células, incluidas las células cancerosas). El anticuerpo contenido en este medicamento está diseñado para unirse a la CD19, una proteína que se encuentra sobre la superficie de las células B. Cuando el anticuerpo se acopla a estas células, incluidas las células cancerosas, el medicamento entra en las células y las mata.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Zynlonta

No le deben administrar Zynlonta si es **alérgico** a la **loncastuximab tesirina** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Zynlonta si:

- tiene una **infección activa** o ha tenido una recientemente
- tiene **problemas hepáticos**; los síntomas pueden incluir piel y ojos amarillentos (ictericia). Su médico le controlará durante el tratamiento por los efectos adversos.
- está **embarazada o tiene previsto quedarse embarazada**. Zynlonta puede dañar al feto (ver la sección «Embarazo, lactancia y fertilidad» para más información).

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si tiene alguno de los efectos adversos graves siguientes:

Infecciones

En personas tratadas con Zynlonta se han producido infecciones graves, incluso infecciones potencialmente mortales. **Informe inmediatamente a su médico o enfermero** si tiene signos o síntomas nuevos o de empeoramiento de una infección. Estos signos y síntomas aparecen en la sección 4 «Efectos adversos graves».

Retención de líquidos

Durante el tratamiento con Zynlonta su organismo puede retener demasiados líquidos. Esto puede ser grave. **Informe inmediatamente a su médico o enfermero** si tiene signos o síntomas de retención de líquidos. Estos signos y síntomas aparecen en la sección 4 «Efectos adversos graves». Su médico le administrará el tratamiento adecuado para la retención de líquidos. Si tiene una hinchazón grave es posible que su médico suspenda temporalmente el tratamiento hasta que la hinchazón se haya resuelto.

Recuento bajo de células sanguíneas (plaquetas, glóbulos rojos y glóbulos blancos)

Unos niveles bajos de determinadas células sanguíneas (recuento bajo de células sanguíneas) pueden ser graves o intensos. Su médico o enfermero monitorizará su hemograma durante el tratamiento con Zynlonta. **Informe inmediatamente a su médico o enfermero** si tiene signos o síntomas de infección. Estos signos y síntomas aparecen en la sección 4 «Efectos adversos graves». La infección puede deberse a un recuento bajo de células sanguíneas.

Reacciones cutáneas

En pacientes tratados con Zynlonta se han producido reacciones cutáneas graves. La exposición a la luz del sol (incluso a través de los cristales o las ventanas del coche) puede provocar una quemadura solar grave. Es importante utilizar protector solar y ropa adecuada para evitar quemaduras. **Informe inmediatamente a su médico o enfermero** si experimenta la aparición o el empeoramiento de reacciones cutáneas graves. Los signos y síntomas aparecen en la sección 4 «Posibles efectos adversos».

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe administrar a niños o jóvenes menores de 18 años de edad. No se dispone de información sobre su uso en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Zynlonta

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que **tomar cualquier otro medicamento**.

Anticoncepción (hombres y mujeres)

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Zynlonta y en los 10 meses posteriores a la última dosis.

Los hombres con pareja con posibilidad de quedar embarazada **deben usar un método anticonceptivo efectivo** durante el tratamiento con Zynlonta y en los 7 meses posteriores a la última dosis. Hable con su médico sobre una anticoncepción efectiva.

Embarazo

Debe evitar quedarse embarazada si está tomando este medicamento. Informe inmediatamente al médico durante el tratamiento con Zynlonta si se queda embarazada o piensa que puede estar embarazada. Su médico le hará un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Zynlonta.

Lactancia

No amamante durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la última dosis. Se desconoce si Zynlonta se excreta en la leche materna.

Fertilidad

Zynlonta **puede causar problemas de fertilidad en los hombres**, afectando su capacidad de engendrar hijos. Asesórese acerca de cómo conservar espermatozoides antes de comenzar el tratamiento. Hable con su médico para más información.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Zynlonta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Si desarrolla reacciones asociadas a la perfusión, o si se siente cansado, débil o mareado (ver sección 4), no conduzca ni monte en bicicleta o use herramientas o máquinas hasta que se sienta mejor.

Consulte la sección 4 para más información sobre los efectos adversos.

3. Cómo se administra Zynlonta

Zynlonta se administra bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración de estos tratamientos. Se administra **en una vena** como goteo (perfusión) **durante un periodo de 30 minutos**.

La dosis de este medicamento depende de su peso corporal. La dosis inicial habitual es de 0,15 mg por cada kg de peso corporal.

La tabla siguiente muestra la dosis recomendada en cada ciclo del tratamiento.

Dosis recomendada	Ciclo
0,15 mg por kg cada 21 días	1. ^{er} ciclo
0,15 mg por kg cada 21 días	2. ^o ciclo
0,075 mg por kg cada 21 días	3. ^{er} ciclo

Su médico reducirá la dosis si usted experimenta un efecto adverso grave.

Toma de dexametasona con Zynlonta

Durante el tratamiento con Zynlonta se le administrará también otro medicamento llamado dexametasona para ayudar a reducir los efectos adversos del tratamiento.

Se le administrarán 4 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa dos veces al día durante tres días, comenzando el día anterior al inicio del tratamiento con Zynlonta.

Si no se le administra dexametasona el día previo al tratamiento, se le tiene que administrar como mínimo 2 horas antes de que le administren Zynlonta.

Frecuencia de la administración de Zynlonta

Zynlonta se suele administrar cada 3 semanas (en el día 1 de un ciclo de 21 días).

- El médico le dará los medicamentos antes de cada perfusión para reducir la probabilidad de sufrir efectos adversos.
- El médico puede interrumpir o retrasar su tratamiento, o modificar la dosis de Zynlonta, si experimenta efectos adversos graves (ver sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- Su médico le hará análisis de sangre con regularidad para comprobar los efectos adversos de Zynlonta.
- Su médico decidirá el número de ciclos de tratamiento que necesita.

Si se le administra más Zynlonta del que debe

Una sobredosis es improbable, porque la perfusión se la administra su médico u otro personal debidamente entrenado. Si recibe demasiada cantidad del medicamento involuntariamente, el médico le monitorizará y le administrará un tratamiento adicional en caso necesario.

Si omitió una dosis de Zynlonta

Si omitió una dosis de Zynlonta se la deberán administrar lo antes posible. Puede que deba reprogramar la toma de la siguiente dosis prevista para asegurar que se le administra 21 días después de recibir la dosis omitida. Se debe mantener el intervalo de 21 días entre las dosis.

Si interrumpe la administración de Zynlonta

Usted nunca debe interrumpir antes el tratamiento sin hablar antes con su médico.

La terapia del linfoma con Zynlonta suele requerir un número de infusiones. El número de infusiones que recibirá dependerá de su respuesta al tratamiento. Por tanto, aunque experimente una mejora de sus síntomas, debe continuar tomando Zynlonta hasta que su médico decida que se debe detener la administración del medicamento. Si el tratamiento se interrumpe demasiado pronto, sus síntomas pueden reaparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Se han notificado los efectos adversos siguientes con este medicamento:

Efectos adversos graves

Infecciones

En personas tratadas con Zynlonta se han producido infecciones graves, incluso infecciones potencialmente mortales. **Informe inmediatamente a su médico o enfermero** si experimenta alguno de los signos y síntomas siguientes:

- fiebre
- escalofríos
- síntomas seudogripales (tos, cansancio o debilidad y artromialgias generalizadas)
- cefalea intensa
- cortes o arañazos que están rojos, calientes, inflamados o son dolorosos

Retención de líquidos

Durante el tratamiento Zynlonta su organismo puede retener demasiados líquidos. Esto puede ser grave. Puede aparecer hinchazón en diferentes partes del cuerpo, como sus manos, pies (muy frecuente) y el abdomen (frecuente), o alrededor de los órganos internos como su corazón (frecuente) y los pulmones (muy frecuente).

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si experimenta alguno de los signos y síntomas siguientes:

- tiene dolor torácico (frecuente)
- dificultad para respirar (muy frecuente)
- hinchazón en cualquier parte del cuerpo (muy frecuente)

Recuento bajo de células sanguíneas

Un recuento bajo de células sanguíneas (muy frecuente) puede ser grave o severo. Su médico o enfermero monitorizará su hemograma durante el tratamiento con Zynlonta. **Informe inmediatamente a su médico o enfermero** si experimenta moratones o hemorragias, o alguno de los signos y síntomas de infección anteriores.

Reacciones cutáneas

En pacientes tratados con Zynlonta se han producido reacciones cutáneas (frecuente). Algunas pueden ser graves. **Informe inmediatamente a su médico o enfermero** si experimenta la aparición o el empeoramiento de reacciones cutáneas graves como:

- sensibilidad a la luz del sol, reacciones parecidas a quemaduras como descamación o irritación de la piel después de la exposición a la luz
- exantema pruriginoso
- ampollas en la piel
- placas de piel oscuras
- irritación, hinchazón, dolor y/o lesión cutánea en el lugar de la inyección.

Otros efectos adversos

Informe a su médico o enfermero si experimenta alguno de los efectos adversos siguientes:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- cansancio y piel pálida
- anomalías en las analíticas con:
 - o concentraciones bajas de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco que combate las infecciones, en ocasiones con fiebre
 - o recuento de plaquetas bajo, que puede provocar hemorragias y moratones
 - o problemas hepáticos
- pérdida de apetito
- sensación de mareo o vómitos
- diarrea
- dolor de estómago
- estreñimiento
- enrojecimiento de la piel
- erupción cutánea
- prurito.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- infección en los pulmones, incluyendo bronquitis o neumonía
- infección de nariz y de garganta
- exantema caracterizado por una zona plana roja en la piel cubierta de pequeños habones
- dolor muscular
- dolor articular
- dolor de espalda y de cuello
- dolor en los brazos y las piernas
- falta de energía.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- habones son pus sobre la piel
- molestias en las extremidades
- molestias en los músculos y los huesos
- inflamación de la membrana alrededor del corazón.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

- arañas vasculares (vasos sanguíneos rotos situados cerca de la superficie de la piel)
- ampollas
- exantema consistente en ampollas de diminutas a pequeñas llenas de líquido

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. **También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).** Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zynlonta

Zynlonta lo guardan el médico y el farmacéutico en el hospital o la clínica donde le están tratando. Su médico, farmacéutico o enfermero es el responsable de conservar este medicamento y de desechar correctamente el producto no utilizado. La información a continuación está dirigida a los profesionales sanitarios.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Tanto la solución reconstituida como la solución diluida para perfusión no se deben congelar ni exponer a la luz directa del sol.

Zynlonta es un medicamento citotóxico. Se deben seguir los procedimientos especiales aplicables para la manipulación y la eliminación.

Su médico o farmacéutico es responsable de la correcta eliminación de Zynlonta que no se haya usado. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zynlonta

- El **principio activo** es loncastuximab tesirina. Cada vial contiene 10 mg de loncastuximab tesirina. Después de la reconstitución, cada ml contiene 5 mg de loncastuximab tesirina.
- Los **demás componentes** son: L-histidina, monoclóhidrato de L-histidina, polisorbato 20, sacarosa.

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento es un polvo de blanco a blanquecino con aspecto de pastel. Está envasado en un vial de vidrio y es de un solo uso. El polvo se debe reconstituir y diluir antes de la perfusión.

Cada envase contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

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

Fabricante

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Procedimientos para la manipulación y la eliminación adecuadas de medicamentos antineoplásicos.

Reconstitución del polvo para concentrado

- Reconstituir cada vial de polvo para concentrado con 2,2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables con el chorro dirigido hacia el interior de la pared del vial, para obtener una concentración final de 5 mg/ml.
- Remover suavemente el vial con movimientos circulares hasta que el polvo se haya disuelto por completo. No agitar.
- Comprobar si la solución reconstituida contiene partículas o ha cambiado de color. La solución debe tener un aspecto de claro a ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla. No usar si la solución reconstituida ha cambiado de color, está turbia o contiene partículas visibles.
- Desechar el vial que no se haya usado después de la reconstitución si se ha superado el tiempo de almacenamiento recomendado.

Dilución en una bolsa para perfusión intravenosa

- Extraer el volumen necesario de la solución reconstituida del vial usando una jeringa estéril. Desechar la solución no utilizada que haya quedado en el vial.
- Añadir el volumen de dosis calculada de la solución reconstituida de Zynlonta en una bolsa para perfusión intravenosa de 50 ml con **5 % de glucosa**.
- Mezclar suavemente la bolsa para perfusión intravenosa poniendo boca abajo la bolsa. No agitar.
- No se han observado incompatibilidades entre Zynlonta y las bolsas para perfusión intravenosa con los materiales de policloruro de vinilo (PVC), poliolefina (PO) y PAB (copolímero de etileno y propileno), que entran en contacto con el medicamento
- Zynlonta se debe administrar a través de una vía de perfusión específica equipada con un filtro en línea o añadido estéril, apirógeno, con baja afinidad por las proteínas (tamaño de poro de 0,2 o 0,22 micrómetros) y catéter.

Solución reconstituida

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, es responsabilidad del usuario cumplir los tiempos y condiciones de conservación en uso antes de utilizarla. El tiempo máximo de conservación es de 4 horas en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) o 4 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C), a no ser que la reconstitución se haya hecho en condiciones asépticas controladas y validadas. La estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida ha sido demostrada durante un máximo de 4 horas refrigerada entre (2 °C y 8 °C) o 4 horas a temperatura ambiente entre (20 °C y 25 °C).

Solución diluida

Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada para la perfusión debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, es responsabilidad del usuario cumplir los tiempos y

condiciones de conservación en uso antes de utilizarla. El tiempo máximo de conservación es de 24 horas en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) u 8 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C), a no ser que la dilución se haya hecho en condiciones asépticas controladas y validadas. La estabilidad química y física en uso de la solución preparada ha sido demostrada durante un máximo de 24 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C).