

ZYNLONTA

loncastuximabe tesirina

pó liofilizado para solução injetável

5 mg/mL (após reconstituição)

Bula do Profissional de Saúde

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ZYNLONTA

loncastuximabe tesirina

APRESENTAÇÃO

Zynlonta 10 mg pó liofilizado para solução injetável é apresentado em frasco ampola de vidro transparente de dose única em embalagem contendo um frasco.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém:

loncastuximabe tesirina10 mg

Após reconstituição, cada mL contém:

loncastuximabe tesirina5 mg

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, polissorbato 20 e sacarose.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Zynlonta como monoterapia é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e linfoma de células B de alto grau (HGBL) recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de terapia sistêmica.

Esse medicamento foi registrado por meio de um procedimento especial, conforme previsão da Resolução RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, considerando a raridade da doença para qual está indicado e a condição séria debilitante que esta representa. Dados complementares e provas adicionais ainda serão submetidos à Anvisa, após a concessão do registro do medicamento. A revisão desses novos dados pela Anvisa poderá implicar a alteração das informações descritas nesta bula ou mesmo a alteração do status do registro do medicamento.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do Zynlonta foi avaliada no ADCT-402-201 (LOTIS-2), um estudo aberto, de braço único, em 145 pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário após pelo menos dois regimes sistêmicos anteriores. O estudo excluiu pacientes com doença volumosa (definida como qualquer tumor ≥ 10 cm na dimensão mais longa), devido à menor taxa de resposta, e linfoma ativo do sistema nervoso central. Os pacientes receberam Zynlonta 0,15 mg/kg a cada 3 semanas por 2 ciclos e, em seguida, 0,075 mg/kg a cada 3 semanas nos ciclos subsequentes. Os pacientes receberam tratamento por um ano, ou mais, se estivessem se beneficiando clinicamente, ou até doença progressiva ou toxicidade inaceitável.

ZYNLONTA (loncastuximabe tesirina)

Entre os 145 pacientes que receberam Zynlonta, o número mediano de ciclos foi de 3 (intervalo de 1 a 26), sendo que 60% receberam três ou mais ciclos e 34% receberam cinco ou mais ciclos. Doze (12) pacientes receberam transplante de células-tronco diretamente após o tratamento com Zynlonta.

Dos 145 pacientes recrutados, a idade mediana foi de 66 anos (variação de 23 a 94), 14% tinham 75 anos ou mais, 59% eram do sexo masculino e 94% tinham um status de desempenho de 0 a 1 do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). A raça foi relatada em 97% dos pacientes; desses pacientes, 90% eram brancos, 3% eram negros e 2% eram asiáticos. O diagnóstico foi LDGCB não especificado de outra forma (NOS) em 88% (incluindo 20% com LDGCB decorrente de linfoma de baixo grau) e linfoma de células B de alto grau em 7%. O número mediano de terapias anteriores foi de 3 (intervalo de 2 a 7). 43% dos pacientes receberam 2 terapias prévias, 24% receberam 3 terapias prévias e 32% receberam mais de 3 terapias prévias. 63% dos pacientes tinham doença refratária, 17% com transplante prévio de células-tronco e 9% com terapia prévia com células T de receptor de antígeno quimérico (CAR).

A eficácia foi avaliada com base na taxa de resposta global (ORR), conforme avaliado por um Comitê de Revisão Independente (IRC) usando os critérios de Lugano 2014 (Tabela 1). O tempo mediano de acompanhamento foi de 7,8 meses (intervalo de 0,3 a 31).

Tabela 1: Resultados de eficácia em pacientes com LDGCB recidivante ou refratário

Parâmetro de eficácia	Zynlonta N = 145
Taxa de resposta global por IRC ^a , (IC de 95%)	48.3% (39.9, 56.7)
Taxa de resposta completa (IC de 95%)	24.8% (18.0, 32.7)
Tempo mediano para resposta (intervalo), meses	1.3 (1.1, 8.1)
Duração da resposta global	N = 70
Mediana (IC de 95%), meses	13.4 (6.9, NE)
IC = intervalo de confiança, NE = não estimável	
^a IRC = Comitê de revisão independente usando os critérios de Lugano 2014	

População idosa

Dos 145 pacientes com linfoma de grandes células B que receberam Zynlonta no estudo ADCT-402-201 (LOTIS-2), 55% tinham 65 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças gerais de segurança ou eficácia entre esses pacientes e os mais jovens.

Referências:

Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):790-800.

Ahmed N, Hamadani M. Evaluating efficacy and safety of loncastuximab tesirine injection for the treatment of adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2021;21(12):1313-1320.

Hamadani et al., Clinical outcomes of older and younger patients treated with loncastuximab tesirine in

ZYNLONTA (loncastuximabe tesirina)

the LOTIS-2 clinical trial. Blood Adv bloodadvances.2023010636.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos e imunomoduladores, agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados de drogas com anticorpos, outros anticorpos monoclonais e conjugados de drogas com anticorpos, código ATC: L01FX22.

Mecanismo de ação

O loncastuximabe tesirina é um conjugado anticorpo-droga (ADC) que tem como alvo o CD19. O componente do anticorpo monoclonal IgG1 kappa se liga ao CD19 humano, uma proteína transmembrana expressa na superfície das células de origem da linhagem B. O componente de molécula pequena é o SG3199, um dímero PBD e agente alquilante.

Após a ligação ao CD19, o loncastuximabe tesirina é internalizado, seguido pela liberação do SG3199 por meio de clivagem proteolítica. O SG3199 liberado se liga ao sulco menor do DNA e forma ligações cruzadas altamente citotóxicas entre as fitas do DNA, induzindo subsequentemente a morte celular.

Efeitos farmacodinâmicos

A maior exposição ao loncastuximabe tesirina no Ciclo 1 foi associada à maior eficácia na faixa de dose de 0,015-0,2 mg/kg (0,1 a 1,33 vezes a dose máxima recomendada). A maior exposição ao loncastuximabe tesirina no Ciclo 1 foi associada à maior incidência de algumas reações adversas de Grau ≥ 2 , incluindo reações na pele e nas unhas, anormalidades nos testes de função hepática e aumento da γ -glutamyltransferase.

Eletrofisiologia Cardíaca

Na dose terapêutica máxima recomendada de 0,15 mg/kg durante o Ciclo 1 e o Ciclo 2, o loncastuximabe tesirina não causa grandes aumentos médios (ou seja, >20 msec) no intervalo QTc.

3.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição do loncastuximabe tesirina na dosagem recomendada aprovada no Ciclo 2 e no estado de equilíbrio é mostrada na Tabela 2. A C_{max} de estado de equilíbrio do loncastuximabe tesirina foi 39,0% menor do que a C_{max} após a segunda dose. O tempo para atingir o estado de equilíbrio foi de aproximadamente 15 semanas.

Tabela 2: Parâmetros de exposição do loncastuximabe tesirina

Tempo	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng • dia/mL)
Ciclo 2	2795 (36,4%)	22.082 (46,0%)
Estado de equilíbrio	1705 (31,6%)	16.265 (34,9%)

C_{max} = Concentração sérica máxima prevista; AUC_{tau} = Área sob a curva durante o intervalo de dosagem. Dados apresentados como média geométrica e coeficiente de variação (%CV)

Absorção

Zynlonta é administrado como uma infusão intravenosa. Não foram realizados estudos com outras vias de administração.

Distribuição

ZYNLONTA (loncastuximabe tesirina)

A média geométrica (CV%) do volume de distribuição do loncastuximabe tesirina foi de 7,14 (22,9%) L.

Estudos *in vitro*:

O SG3199 é um substrato da glicoproteína-P (P-gp), mas não é um substrato da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), do polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP)1B1, OATP1B3 ou do transportador de cátions orgânicos (OCT)1.

O SG3199 não inibe a P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, transportador de ânions orgânicos (OAT)1, OAT3, OCT2, OCT1, proteína de extrusão multiantimicrobiana (MATE)1, MATE2-K ou bomba de exportação de sais biliares (BSEP) em concentrações clinicamente relevantes de SG3199 não conjugado.

Metabolismo/ biotransformação

Espera-se que a porção de anticorpo monoclonal do loncastuximabe tesirina seja metabolizada em pequenos peptídeos por vias catabólicas. A citotoxina de molécula pequena, SG3199, é metabolizada pelo CYP3A4/5 *in vitro*.

Estudos *in vitro*:

Enzimas do citocromo P450 (CYP): o SG3199 não inibe CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5 em concentrações clinicamente relevantes de SG3199 não conjugado.

Eliminação

A média geométrica (CV%) da depuração do loncastuximabe tesirina diminuiu com o tempo de 0,34 L/dia (53,2%) após uma dose única para 0,26 L/dia (37,2%) no estado de equilíbrio. A meia-vida média (desvio padrão) do loncastuximabe tesirina foi de 15,8 (6,26) dias no Ciclo 1 e 20,5 (5,72) dias no estado de equilíbrio.

Excreção

As principais vias de excreção do SG3199 não foram estudadas em humanos. Os dados coletados em um modelo animal (rato) mostram uma excreção renal mínima. Não há dados clínicos disponíveis.

3.3 Populações especiais

Sexo, idade, raça e peso corporal

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do loncastuximabe tesirina com base na idade (20 a 94 anos), sexo, raça (branca vs. negra), peso corporal (42,1 a 160,5 kg) ou status ECOG (0 a 2). Foi observado um aumento da exposição sistêmica em pacientes com índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m². Para manter uma exposição consistente entre os pacientes, a dose para indivíduos com IMC ≥ 35 kg/m² deve ser calculada utilizando o peso corporal ajustado (PCA).

Insuficiência hepática

A insuficiência hepática leve (bilirrubina total $\leq$ limite superior do normal [LSN] e AST $>$ LSN, ou bilirrubina total >1 a $1,5 \times$ LSN e qualquer AST) pode aumentar a exposição do SG3199 não conjugado, entretanto não houve efeito clinicamente significativo na farmacocinética do loncastuximabe tesirina.

Zynlonta não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (bilirrubina total $>1,5 \times$ LSN e qualquer AST).

ZYNLONTA (loncastuximabe tesirina)

Insuficiência renal

A depuração do loncastuximabe tesirina em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (CLcr 30 a <90 mL/min usando a equação de Cockcroft-Gault) não foi significativamente diferente dos pacientes com função renal normal.

Para o SG3199, os dados coletados em um modelo animal (rato) mostram excreção renal mínima. Não há dados clínicos disponíveis.

3.4 Dados de segurança pré-clínicos

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com loncastuximabe tesirina ou SG3199.

Genotoxicidade

O SG3199 foi genotóxico em um teste de micronúcleo *in vitro* e em um ensaio de aberração cromossômica usando linfócitos humanos por meio de um mecanismo clastogênico. Esses resultados são consistentes com o efeito farmacológico do SG3199 como um agente de ligação cruzada covalente de DNA. Os resultados de um ensaio de mutação reversa bacteriana (teste de Ames) foram inconclusivos devido à citotoxicidade.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos específicos de toxicidade reprodutiva em animais com loncastuximabe tesirina.

No entanto, o componente citotóxico do Zynlonta, SG3199, faz ligações cruzadas com o DNA, é genotóxico e tóxico para células que se dividem rapidamente, sugerindo que tem o potencial de causar toxicidade embriofetal.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com loncastuximabe tesirina.

Os resultados de estudos de toxicidade de dose repetida com administração intravenosa de loncastuximabe tesirina em macacos *cynomolgus* indicam o potencial de comprometimento da função reprodutiva masculina e da fertilidade.

A administração de loncastuximabe tesirina a macacos *cynomolgus* a cada 3 semanas na dose de 0,6 mg/kg para um total de 2 doses, ou a cada 3 semanas na dose de 0,3 mg/kg por 13 semanas para um total de 5 doses, resultou em achados adversos que incluíram diminuição do peso e/ou tamanho dos testículos e epidídimos, atrofia dos túbulos seminíferos, degeneração das células germinativas e/ou redução do conteúdo de esperma epididimário. A dose de 0,3 mg/kg em animais resulta em uma exposição (AUC) que é aproximadamente 3 vezes a exposição na dose humana máxima recomendada [MRHD] de 0,15 mg/kg. Os resultados não foram reversíveis no final do período de recuperação de 12 semanas após 4 ou 13 semanas de dosagem.

Toxicidades

Em estudos de toxicidade de dose repetida em macacos *cynomolgus*, a administração intravenosa de loncastuximabe tesirina foi associada à toxicidade renal, incluindo aumento do peso dos rins e nefropatia com inflamação e fibrose reversíveis variáveis.

ZYNLONTA (loncastuximabe tesirina)

Manchas pretas na pele, potencialmente relacionadas à fototoxicidade, foram observadas em macacos cynomolgus e ainda estavam presentes após um período de 12 semanas sem tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zynlonta é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados em COMPOSIÇÃO.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1 Efusão e edema

Foram relatados efusão e edema graves em pacientes tratados com Zynlonta (veja 9. REAÇÕES ADVERSAS). Foram relatados casos de tamponamento cardíaco em pacientes com efusão pericárdica de Grau 3 ou 4.

Os pacientes devem ser monitorados quanto à ocorrência de edema ou efusão novos ou agravados. O diagnóstico por imagem deve ser considerado em pacientes que desenvolvem sintomas de derrame pleural ou efusão pericárdica, como dispneia nova ou agravada, dor torácica e/ou ascite, como dilatação no abdômen e sensação de inchaço. Deve-se instituir um tratamento médico adequado para edema ou efusões. Em pacientes com piora de efusão ou edema, que apresentam sinais e sintomas de ganho de peso, hipotensão grave, hipoalbuminemia e/ou hemoconcentração (por elevação de hemoglobina/hematócrito etc.), a síndrome de extravasamento capilar deve ser considerada e o tratamento médico apropriado deve ser instituído.

Suspender o tratamento com Zynlonta em casos de edema ou efusão de Grau 2 ou superior até que a toxicidade seja resolvida (consulte 8.2 Posologia).

5.2 Mielossupressão

O tratamento com Zynlonta pode causar mielossupressão grave ou severa, incluindo neutropenia, trombocitopenia e anemia (consulte 9. REAÇÕES ADVERSAS).

A contagem completa de células sanguíneas deve ser monitorada antes de cada dose de Zynlonta. As citopenias podem exigir monitoramento laboratorial mais frequente e/ou interrupção, redução de dose ou descontinuação de Zynlonta. A administração profilática de fator estimulador de colônias de granulócitos deve ser considerada, conforme aplicável (consulte 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

5.3 Infecções

Infecções fatais e graves, incluindo infecções oportunistas e sepse, foram relatadas em pacientes tratados com Zynlonta (consulte 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Os pacientes devem ser monitorados quanto a quaisquer sinais ou sintomas novos ou agravados consistentes com infecção. Para infecções de grau 3 ou 4, Zynlonta deve ser suspenso até que a infecção tenha se resolvido (consulte 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

5.4 Hepatotoxicidade

Aumento de grau ≥ 3 nos testes de função hepática foi relatado em pacientes tratados com Zynlonta. Lesão hepática colestática e hepatocelular, incluindo casos graves, com risco para a vida e casos fatais, ocorreram em pacientes tratados com Zynlonta (consulte 9.2 Lista tabulada de reações adversas). Os testes de função hepática devem ser monitorados durante o tratamento. Em caso de aumento de grau ≥ 3 na alanina aminotransferase (ALT), com ou sem aumento na aspartato aminotransferase (AST), o uso

ZYNLONTA (loncastuximabe tesirina)

de Zynlonta deve ser suspenso até que a toxicidade seja resolvida para Grau 1 ou inferior (consulte 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

5.5 Fotossensibilidade e reações cutâneas

Foram relatadas reações cutâneas graves em pacientes tratados com Zynlonta. Em estudos clínicos com Zynlonta, corticosteroides orais e tópicos e terapia antipruriginosa foram usados para tratar reações cutâneas (consulte 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Os pacientes devem ser monitorados quanto à ocorrência de reações cutâneas novas ou agravadas, incluindo reações de fotossensibilidade. Zynlonta deve ser suspenso em caso de reações cutâneas graves (Grau 3) até sua resolução (consulte 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Os pacientes devem ser aconselhados a minimizar ou evitar a exposição à luz solar natural ou artificial direta, incluindo a exposição através de janelas de vidro. Os pacientes devem ser instruídos a proteger a pele da exposição à luz solar usando roupas de proteção solar e/ou o uso de protetores solares. Se ocorrer uma reação cutânea ou erupção cutânea, deve-se considerar uma consulta dermatológica (consulte 3.4 Dados de segurança pré-clínicos).

5.6 Toxicidade embriofetal

Zynlonta pode causar danos embriofetais quando administrado a uma mulher grávida, pois contém um composto genotóxico (SG3199), que afeta células em divisão ativa. As mulheres grávidas devem ser informadas sobre o risco potencial para o feto (consulte 5.8 Gravidez). Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Zynlonta e por 10 meses após a última dose. Homens com parceiras com potencial para engravidar devem ser aconselhados a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Zynlonta e por 7 meses após a última dose (consulte 5.7 Mulheres com potencial para engravidar/Contracepção em homens e mulheres).

Fertilidade

Em estudos não clínicos, o loncastuximabe tesirina foi associado à toxicidade testicular, portanto, pode prejudicar a função reprodutiva e a fertilidade masculina (consulte 5.10 Fertilidade).

5.7 Mulheres com potencial para engravidar /Contracepção em homens e mulheres

Mulheres

Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com loncastuximabe tesirina e por pelo menos 10 meses após a última dose.

Homens

Devido ao potencial de genotoxicidade, homens com parceiras com potencial para engravidar devem ser aconselhados a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com loncastuximabe tesirina e por pelo menos 7 meses após a última dose.

5.8 Gravidez

Não há dados sobre o uso do loncastuximabe tesirina em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução animal com loncastuximabe tesirina. Zynlonta pode causar toxicidade embriofetal quando administrado a uma mulher grávida, pois contém um composto genotóxico (SG3199) e afeta células em divisão ativa. O Zynlonta não é recomendado durante a gravidez, a menos que o benefício potencial para a mulher supere o risco potencial para o feto. O Zynlonta não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não estejam usando anticoncepcionais.

ZYNLONTA (loncastuximabe tesirina)

Aconselha-se a realização de testes de gravidez antes de iniciar o uso de Zynlonta.

ZYNLONTA é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.

5.9 Amamentação

Não há dados sobre a presença de loncastuximabe tesirina ou SG3199 no leite humano, os efeitos sobre a criança amamentada ou a produção de leite. Não se pode excluir um risco para crianças que estejam sendo amamentadas.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Zynlonta e por pelo menos 3 meses após a última dose.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso desse medicamento durante a lactação depende da avaliação e do monitoramento do seu médico ou cirurgião-dentista.

5.10 Fertilidade

Com base nos resultados de estudos em animais, o loncastuximabe tesirina pode prejudicar a fertilidade masculina (consulte 3.4 Dados de segurança pré-clínicos). Portanto, os homens que estão sendo tratados com esse medicamento devem ser aconselhados a considerar a preservação e o armazenamento de amostras de esperma antes de iniciar o tratamento.

5.11 Imunogenicidade

Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, existe a possibilidade de uma resposta imune em pacientes tratados com loncastuximabe tesirina. No ADCT-402-201 (LOTIS-2), 0 de 134 pacientes apresentaram resultados positivos para anticorpos contra o loncastuximabe tesirina após o tratamento.

5.12 Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Zynlonta não tem influência ou tem influência insignificante sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas. Entretanto, foi relatada fadiga em pacientes que tomam loncastuximabe tesirina e isso deve ser levado em consideração ao dirigir ou usar máquinas.

5.13 Precauções especiais para descarte e outros tipos de manuseio

Zynlonta contém um componente citotóxico, que é ligado covalentemente ao anticorpo monoclonal (consulte 8.1 Precauções a serem tomadas antes do manuseio ou da administração do medicamento).

5.14 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado ou administrado como infusão com outros medicamentos, exceto aqueles mencionados em 8.1 Precauções a serem tomadas antes do manuseio ou da administração do medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação em humanos para loncastuximabe tesirina, tesirina livre,

ZYNLONTA (loncastuximabe tesirina)

SG3199 e metabólitos relacionados.

Não são esperadas interações PK clinicamente importantes (consulte 3.2 Propriedades farmacocinéticas).

7. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

7.1 Frasco fechado

Armazenar em geladeira (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Manter na embalagem original para proteger da luz.

Prazo de validade: 60 meses a partir da data de fabricação.

7.2 Solução reconstituída

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser usada imediatamente. Se não for usada imediatamente, os tempos de armazenamento em uso e as condições antes do uso são de responsabilidade do usuário e não devem ser superiores a 4 horas refrigeradas (2 °C - 8 °C) ou 4 horas em temperatura ambiente (20 °C - 25 °C), a menos que a reconstituição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas. A estabilidade química e física em uso da solução reconstituída foi demonstrada por até 4 horas refrigerada (2 °C - 8 °C) ou 4 horas em temperatura ambiente (20 °C - 25 °C).

Após a reconstituição, mantenha refrigerado (2 °C - 8 °C) ou em temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) por até 4 horas.

7.3 Solução diluída

Do ponto de vista microbiológico, a solução preparada para infusão deve ser usada imediatamente. Se não for usada imediatamente, os tempos de armazenamento em uso e as condições antes do uso são de responsabilidade do usuário e não devem ser superiores a 24 horas refrigeradas (2 °C - 8 °C) ou 8 horas em temperatura ambiente (20 °C - 25 °C), a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas. A estabilidade química e física em uso da solução preparada para infusão foi demonstrada por até 24 horas em temperatura ambiente (20 °C - 25 °C).

Após o preparo, mantenha refrigerado (2 °C - 8 °C) por até 24 horas ou em temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) por até 8 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

O Zynlonta é um pó liofilizado branco a esbranquiçado, com aspecto semelhante a bolo, apresentado em um frasco de vidro transparente Tipo 1, fechado com uma tampa (borracha revestida de teflon), com um lacre de alumínio e uma tampa plástica flip-off.

Após a reconstituição, a solução parece clara a levemente opalescente, incolor a levemente amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Zynlonta só deve ser administrado sob a supervisão de um profissional de saúde com experiência no diagnóstico e tratamento de pacientes com câncer.

8.1 Precauções a serem tomadas antes do manuseio ou da administração do medicamento

Zynlonta contém um componente citotóxico e deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência no uso de agentes citotóxicos. Devem ser utilizados os procedimentos para o manuseio e descarte adequados de medicamentos antineoplásicos e citotóxicos.

Deve-se seguir a técnica asséptica adequada durante o manuseio desse medicamento. O produto reconstituído não contém conservantes e destina-se apenas a uma dose única.

Zynlonta deve ser reconstituído com água estéril para injeções e diluído em uma bolsa de infusão intravenosa contendo glicose a 5% antes da administração.

Tanto a solução reconstituída quanto a solução diluída para infusão não devem ser congeladas ou expostas à luz solar direta.

Cálculo da dose

Calcule a dose total (mg) necessária com base no peso do paciente e na dose prescrita (consulte 8.2 Posologia).

- Para pacientes com $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$, calcule a dose com base no peso corporal ajustado (PCA) da seguinte forma: $PCA \text{ em kg} = 35 \text{ kg/m}^2 \times (\text{altura em metros})$.
- Pode ser necessário mais de um frasco-ampola para atingir a dose calculada.
- Converta a dose calculada (mg) em volume utilizando a concentração de 5 mg/mL, que corresponde à concentração de Zynlonta após a reconstituição.

Reconstituição de pó para concentrado

- Reconstitua cada frasco de pó para concentrado usando 2,2 mL de água estéril para injeções com o fluxo direcionado para a parede interna do frasco para obter uma concentração final de 5 mg/mL.
- Homogeneíze suavemente por inversão do frasco até que o pó esteja completamente dissolvido. Não agite.
- Inspeção a solução reconstituída quanto à presença de partículas e descoloração. A solução deve parecer límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela. Não use se a solução reconstituída estiver descolorida, turva ou contiver partículas visíveis.
- Descarte o frasco não utilizado após a reconstituição se o tempo de armazenamento recomendado for excedido.

Diluição em bolsa de infusão intravenosa

- Retire o volume necessário de solução reconstituída do frasco usando uma seringa estéril. Descarte qualquer porção não utilizada deixada no frasco.
- Adicione o volume da dose calculada da solução reconstituída de Zynlonta em uma bolsa de infusão intravenosa de 50 mL de glicose a 5%.

ZYNLONTA (loncastuximabe tesirina)

- Misture suavemente a bolsa de infusão intravenosa invertendo-a lentamente. Não agite.
- Não foram observadas incompatibilidades entre Zynlonta e bolsas de infusão intravenosa com materiais de contato com o produto de cloreto de polivinila (PVC), poliolefina (PO) e PAB (copolímero de etileno propileno).
- Zynlonta deve ser administrado por meio de uma linha de infusão dedicada, equipada com um filtro estéril, não pirogênico, de baixa ligação proteica em linha ou filtro adicional (tamanho de poro de 0,2 ou 0,22 micrômetros) e cateter.

8.2 Posologia

A dose recomendada de Zynlonta é de 0,15 mg/kg a cada 21 dias por 2 ciclos, seguida de 0,075 mg/kg a cada 21 dias nos ciclos subsequentes até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Pré-medicação com dexametasona

A menos que haja contraindicação, a dexametasona 4 mg deve ser administrada por via oral ou intravenosa duas vezes ao dia por 3 dias, começando no dia anterior à administração de Zynlonta para atenuar as toxicidades relacionadas a pirrolobenzodiazepínicos (PBD). Se a administração de dexametasona não for iniciada no dia anterior ao Zynlonta, a dexametasona oral ou intravenosa deve ser iniciada pelo menos 2 horas antes da administração do Zynlonta.

Doses atrasadas ou perdidas

Se uma dose planejada de Zynlonta for esquecida, ela deve ser administrada assim que possível, e o cronograma de administração deve ser ajustado para manter um intervalo de 21 dias entre as doses.

Modificação da dose

Para modificação de dose para reações adversas hematológicas e não hematológicas (consulte 9. REAÇÕES ADVERSAS), consulte a Tabela 3 abaixo.

Tabela 3: Modificação da dose de Zynlonta para reações adversas hematológicas e não hematológicas

Reações adversas	Gravidade ^a	Modificação de dose
Reações adversas hematológicas		
Neutropenia (consulte a seção 5)	Contagem absoluta de neutrófilos inferior a $1 \times 10^9/L$	Suspenda o Zynlonta até que a contagem de neutrófilos volte a $1 \times 10^9/L$ ou superior
Trombocitopenia (consulte a seção 5)	Contagem de plaquetas inferior a 50.000/mcL	Suspenda o Zynlonta até que a contagem de plaquetas volte a 50.000/mcL ou superior
Reações adversas não hematológicas		
Edema ou efusão (consulte a seção 5)	Grau 2 ^a ou superior	Suspenda o uso de Zynlonta até que a toxicidade seja resolvida para Grau 1 ou menos
Efusão pericárdica (consulte a seção 9).	Grau 2	Suspenda o tratamento com Zynlonta até que a toxicidade seja resolvida; descontinue o Zynlonta caso a efusão reapareça.

ZYNLONTA (loncastuximabe tesirina)

	Grau 3 ou superior	Descontinue o Zynlonta.
Outras reações adversas (incluindo elevações das enzimas AST ou ALT) (consulte a seção 5)	Grau 3 ^a ou superior	Suspenda o uso de Zynlonta até que a toxicidade seja resolvida para Grau 1 ou menos

^a Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer, versão 4.0

Se a dosagem for adiada por mais de 3 semanas devido à toxicidade relacionada ao Zynlonta, as doses subsequentes devem ser reduzidas em 50%. Se a toxicidade exigir a redução da dose após a segunda dose de 0,15 mg/kg (Ciclo 2), o paciente deve receber a dose de 0,075 mg/kg no Ciclo 3.

Se a toxicidade ocorrer novamente após duas reduções de dose após uma reação adversa, deve-se considerar a descontinuação permanente de Zynlonta.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose de Zynlonta em pacientes ≥ 65 anos de idade (consulte 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose de Zynlonta para pacientes com insuficiência renal leve a moderada (consulte 3.2 Propriedades farmacocinéticas).

Zynlonta não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave (CLcr 15 a 29 mL/min). O efeito da insuficiência renal grave e da doença renal em estágio final, com ou sem hemodiálise, na farmacocinética do loncastuximabe tesirina é desconhecido. Pode ser necessário um monitoramento adicional das reações adversas nesses pacientes quando o loncastuximabe tesirina for administrado.

Para o SG3199, os dados coletados em um modelo animal (rato) mostram excreção renal mínima. Não há dados clínicos disponíveis.

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total $\leq$ LSN e aspartato aminotransferase [AST] $>$ LSN ou bilirrubina total > 1 a $1,5 \times$ LSN e qualquer AST).

Zynlonta não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN e qualquer AST).

Em pacientes com insuficiência hepática, recomenda-se o monitoramento de reações adversas.

População pediátrica

A segurança e a eficácia do loncastuximabe tesirina em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

8.3 Método de administração

O Zynlonta é para uso intravenoso.

A infusão é administrada durante 30 minutos por meio de uma linha intravenosa.

O extravasamento de Zynlonta tem sido associado a irritação, inchaço, dor e/ou dano tecidual, que pode

ZYNLONTA (loncastuximabe tesirina)

ser grave (consulte 9. REAÇÕES ADVERSAS). O local da infusão deve ser monitorado quanto a uma possível infiltração subcutânea durante a administração do medicamento.

Zynlonta deve ser reconstituído e diluído com técnica asséptica sob a supervisão de um profissional de saúde. Deve ser administrado por meio de uma linha de infusão dedicada, equipada com um filtro estéril, não pirogênico, de baixa ligação proteica em linha ou filtro adicional (tamanho de poro de 0,2 ou 0,22 micrômetros) e cateter.

Para obter instruções sobre a reconstituição e a diluição do medicamento antes da administração, consulte 8.1 Precauções a serem tomadas antes do manuseio ou da administração do medicamento.

8.4 Descarte

Zynlonta é de uso único.

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

9.1 Resumo do perfil de segurança

As reações adversas relatadas mais frequentes com loncastuximabe tesirina foram γ -glutamyltransferase aumentada (35,8%), neutropenia (34,9%), fadiga (30,2%), anemia (28,8%), trombocitopenia (28,4%), náusea (26,5%), edema periférico (23,3%) e erupção cutânea (20,0%). As reações adversas severas mais frequentes ($\geq$ Grau 3) foram neutropenia (24,2%), γ -glutamyltransferase aumentada (17,2%), trombocitopenia (15,8%), anemia (11,6%) e infecções (9,8%).

As reações adversas graves mais frequentes foram neutropenia febril (3,3%), dor abdominal, dispneia e derrame pleural (1,9% cada). A infecção pulmonar foi identificada como uma reação adversa associada a desfecho fatal (0,5%).

As reações adversas mais frequentes que levaram à retirada do tratamento foram γ -glutamyltransferase aumentada (8,8%), edema periférico (2,8%), trombocitopenia (1,9%), derrame pleural e efusão pericárdica (1,4% cada).

A frequência de modificação ou interrupção da dose devido a reações adversas foi de 47,4%. A reação adversa mais frequente que levou à redução da dose foi o aumento da γ -glutamyltransferase (3,3%), e as reações adversas mais frequentes que levaram ao atraso da dose foram o aumento da γ -glutamyltransferase (17,7%), neutropenia (11,2%) e trombocitopenia (7,9%).

9.2 Lista tabulada de reações adversas

As frequências das reações adversas baseiam-se em 215 pacientes com LDGCB recidivante ou refratário, que receberam Zynlonta isoladamente como uma infusão intravenosa na dose inicial recomendada (0,15 mg/kg) em dois estudos de monoterapia, dos quais 145 pacientes participaram do estudo pivotal de Fase 2 ADCT-402-201 (LOTIS-2) e 70 pacientes participaram do estudo de Fase 1 (ADCT-402-101). Esses pacientes foram expostos ao Zynlonta durante uma mediana de 45 dias (intervalo de 1 a 569 dias).

Salvo indicação em contrário, as frequências das reações adversas são baseadas nas frequências de eventos adversos por todas as causas nos estudos clínicos, onde uma proporção dos eventos de uma reação adversa pode ter outras causas além do medicamento, como a doença, outros medicamentos ou causas não relacionadas.

As reações adversas são apresentadas de acordo com a classe de sistemas e órgãos MedDRA (SOC) e classificadas, por frequência, como muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1$

ZYNLONTA (loncastuximabe tesirina)

000 a <1/100), raras ($\geq 1/10\ 000$ a <1/1 000) e muito raras (<1/10 000), não conhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por gravidade, da mais alta para a mais baixa.

Tabela 4: Reações adversas relatadas para o Zynlonta em pacientes adultos com LDGCB recidivante ou refratário

MedDRA SOC	Muito comum	Comum	Incomum
Infecções e infestações		Pneumonia ^a (inclui infecção pulmonar) Infecção do trato respiratório superior Sepse Infecção do trato respiratório inferior	
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Anemia Neutropenia Trombocitopenia	Neutropenia febril	
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Redução do apetite	Retenção de fluidos	Hipervolemia
Distúrbios do sistema nervoso		Letargia	
Distúrbios cardíacos		Efusão pericárdica	Pericardite
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Derrame pleural Dispneia ^b		
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal ^c Diarreia Náusea Vômito Constipação	Ascite	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea Prurido Eritema	Reação de fotossensibilidade Erupção cutânea maculopapular Hiperpigmentação da pele Erupção cutânea pruriginosa Inchaço na face Dermatite bolhosa	Erupção cutânea pustulosa
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Dor no pescoço Dor nas extremidades Dor nas costas Dor musculoesquelética Mialgia Dor musculoesquelética no peito	Desconforto musculoesquelético Desconforto nos membros

ZYNLONTA (loncastuximabe tesirina)

MedDRA SOC	Muito comum	Comum	Incomum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Edema periférico Fadiga	Edema facial Astenia Inchaço periférico Inchaço Dor torácica não cardíaca	Edema generalizado Edema
Investigações	γ -glutamilttransferase aumentada Aspartato aminotransferase aumentada Alanina aminotransferase aumentada Fosfatase alcalina sanguínea aumentada		
a Reações adversas associadas de grau 5 b Dispneia inclui dispneia e dispneia de esforço c Dor abdominal inclui dor abdominal, desconforto abdominal, dor abdominal inferior e dor abdominal superior			

9.3 Descrição de reações adversas selecionadas**Efusão e edema**

Efusão e edema graves ocorreram em pacientes tratados com Zynlonta. Edema e efusão de grau ≥ 3 ocorreram em 5,6% dos pacientes. Efusão pericárdica de grau 3 ou 4 ocorreu em 1,4% dos pacientes. Derrame pleural de grau 3 ocorreu em 2,8%, edema periférico de grau 3 e ascite em 1,4% cada, e inchaço periférico de grau 3 em 0,5% dos pacientes (consulte 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). A efusão e o edema levaram à descontinuação do tratamento em 5,1% dos pacientes. Não houve eventos fatais de efusão ou edema. O tempo mediano para o início da efusão e edema de Grau ≥ 3 foi de 115 dias e 101 dias, respectivamente (consulte 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Mielossupressão

O tratamento com Zynlonta pode causar mielossupressão severa. Neutropenia de grau 3 ou 4 ocorreu em 24,2%, trombocitopenia de grau 3 ou 4 em 15,8% e anemia de grau 3 ou 4 em 11,6% dos pacientes. A neutropenia febril ocorreu em 3,3% dos pacientes (consulte 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). A trombocitopenia e a neutropenia levaram à descontinuação do tratamento em 1,9% e 0,5% dos pacientes, respectivamente. Nenhum paciente descontinuou o tratamento devido à anemia (consulte 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O tempo mediano para o início da neutropenia de Grau 3 ou 4, trombocitopenia e anemia foi de 36,0 dias, 28,5 dias e 22,0 dias, respectivamente (consulte 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Infecções

Infecções fatais e graves, incluindo infecções oportunistas, ocorreram em pacientes tratados com Zynlonta. Infecções de grau ≥ 3 ocorreram em 9,8% dos pacientes com uma infecção fatal associada em 0,5% dos pacientes (consulte 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). As infecções levaram à descontinuação do tratamento em 0,9% dos pacientes.

ZYNLONTA (loncastuximabe tesirina)

Reações cutâneas

Reações cutâneas severas ocorreram em pacientes tratados com Zynlonta. Reações cutâneas de Grau 3 ocorreram em 3,7% e incluíram reação de fotossensibilidade (1,4%), erupção cutânea (0,9%), erupção cutânea pustular (0,5%), erupção cutânea maculo-papular (0,5%) e eritema (0,5%) (consulte 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Não foram registradas reações cutâneas de Grau 4 ou Grau 5. Três (3) pacientes (1,4%) descontinuaram Zynlonta devido a reações cutâneas de Grau 1-2, e nenhum paciente descontinuou Zynlonta devido a uma reação cutânea severa. O tempo mediano para o início das reações de fotossensibilidade de Grau 3 foi de 32,0 dias e para as reações cutâneas de não fotossensibilidade de Grau 3 foi de 56,0 dias (consulte 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Foram relatadas reações cutâneas graves em pacientes tratados com Zynlonta. Em estudos clínicos com Zynlonta foram utilizados corticosteroides orais e tópicos e terapia antipruriginosa para tratar reações cutâneas (consulte 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Testes de função hepática

Testes de função hepática anormais de gravidade Grau ≥ 3 ocorreram em 19,5% dos pacientes, com Grau 3 ou 4 de γ -glutamiltransferase (GGT) aumentado em 17,2% dos pacientes. O aumento da GGT resultou em atraso da dose, redução da dose e retirada do tratamento em 17,7%, 3,3% e 8,8% dos pacientes, respectivamente. A alanina aminotransferase de grau 3 aumentou em 2,8%, a fosfatase alcalina sanguínea aumentou em 1,4% e a aspartato aminotransferase aumentou em 0,9% dos pacientes. O aumento da bilirrubina sanguínea foi observado em 2,8% dos pacientes, com Grau 3 ocorrendo em 1,4% dos pacientes.

9.4 Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas ao medicamento foram identificadas a partir dos relatórios pós-comercialização do Zynlonta. Como essas reações são relatadas voluntariamente em uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de forma confiável sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: telangiectasia, bolha, erupção vesicular, vasculopatia colagenosa cutânea (frequência desconhecida).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. SUPERDOSE

Deve-se aplicar o tratamento sintomático e as medidas padrão de cuidados de suporte para o gerenciamento de qualquer toxicidade observada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro 1.3900.0009

ZYNLONTA (loncastuximabe tesirina)

Registrado e Importado por:

Pint Pharma Produtos Médico-Hospitalares e Farmacêuticos Ltda
Rua Nelson Pontes, 125, Bloco 03,
Jardim Margarida, CEP 06739-024,
Vargem Grande Paulista – SP
CNPJ nº 21.896.000/0001-91

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) 0800 306 0686
sac.brasil@pint-pharma.com

Produzido por:

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

Uso restrito a estabelecimentos de saúde

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



ZLT_BR02_CDS_V3

ZYNLONTA (loncastuximabe tesirina)

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
02/09/2025	1170901/25-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2023	1464938/23-1	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	01/09/2025	Submissão inicial dos textos de bula	VP/VPS	10 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS
-	-	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento; 6. Como devo usar este medicamento; 8. Quais os males que este medicamento pode me causar; Dizeres legais.	VP	10 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS
							3. Características farmacológicas; 5. Advertências e precauções; 7.condições de armazenamento; 8. Posologia e modo de usar; 9. Reações adversas; Dizeres legais.	VPS	