

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

LINOZYFIC 5 mg concentrado para solución para perfusión
LINOZYFIC 200 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

LINOZYFIC 5 mg concentrado para solución para perfusión

Cada vial contiene 5 mg de linvoseltamab en 2,5 ml a una concentración de 2 mg/ml.

LINOZYFIC 200 mg concentrado para solución para perfusión

Cada vial contiene 200 mg de linvoseltamab en 10 ml a una concentración de 20 mg/ml.

Linvoseltamab es un anticuerpo biespecífico recombinante humano de tipo inmunoglobulina (Ig)G4 producido en cultivo de suspensión de células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

El vial de 5 mg de linvoseltamab contiene 2,5 mg de polisorbato 80 en cada vial de 2,5 ml, lo que equivale a 1 mg/ml.

El vial de 200 mg de linvoseltamab contiene 10 mg de polisorbato 80 en cada vial de 10 ml, lo que equivale a 1 mg/ml.

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

3. FORMA FARMACEÚTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Líquido de transparente a ligeramente opalescente, de incoloro a amarillo pálido, que está esencialmente libre de partículas visibles, con un pH de 6,0 y una osmolaridad de aproximadamente 358 mmol/l (2 mg/ml) y 372 mmol/l (20 mg/ml).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

LYNOZYFIC está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluidos un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento lo deben iniciar y supervisar médicos con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple.

LYNOZYFIC debe ser administrado por un profesional sanitario con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para tratar reacciones adversas graves, como el síndrome de liberación de citocinas (SLC), las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) o el síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (*Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS, por sus siglas en inglés), si las hubiera (ver sección 4.4).

Antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar un recuento sanguíneo completo. Se debe descartar cualquier infección activa (ver sección 4.4). Asimismo, se debe descartar el embarazo en las mujeres en edad fértil (ver sección 4.6).

Posología

Tratamiento con premedicación

La premedicación indicada en la tabla 1 se debe administrar para reducir el riesgo de SLC y/o RRP (ver secciones 4.4 y 4.8). La premedicación se debe administrar hasta que se toleren dos dosis completas sin SLC ni RRP.

Tabla 1: Premedicación

Dosis	Premedicación	Administración relativa a la perfusión de LYNOZYFIC
Administración escalonada (incluida la 1.^a dosis de 200 mg)	40 mg de dexametasona IV	1 a 3 horas antes de la perfusión
	Antihistamínicos (p. ej., difenhidramina 25 mg oral o IV)	30 a 60 minutos antes de la perfusión
	Paracetamol (p. ej., 500 a 1000 mg oral)	30 a 60 minutos antes de la perfusión
2.^a dosis de 200 mg	Dexametasona	1 a 3 horas antes de la perfusión
	40 mg de dexametasona IV en pacientes que presentaron SLC y/o RRP con la perfusión anterior	
	10 mg de dexametasona IV en pacientes que no presentaron SLC ni RRP con la perfusión anterior	
	Antihistamínicos (p. ej., difenhidramina 25 mg oral o IV)	30 a 60 minutos antes de la perfusión
	Paracetamol (p. ej., 500 a 1000 mg oral)	30 a 60 minutos antes de la perfusión
Dosis posteriores de 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Si el paciente presentó SLC y/o RRP con la perfusión anterior, se repite la premedicación antes descrita para la 2.^a dosis de 200 mg. • Una vez tolerada la dosis de 200 mg sin SLC ni RRP: <ul style="list-style-type: none"> ○ Si el paciente recibió 40 mg de dexametasona IV con la perfusión anterior, se reduce la dosis de dexametasona a 10 mg IV y se continúa la otra premedicación según lo descrito anteriormente. 	

Dosis	Premedicación	Administración relativa a la perfusión de LYNOZYFIC
	○	Si el paciente recibió 10 mg de dexametasona IV con la perfusión anterior, se interrumpe toda la premedicación.

Tratamiento profiláctico

Se recomienda administrar a todos los pacientes tratamiento profiláctico frente a la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) y los virus del herpes simple y del herpes zóster conforme a las guías locales oficiales. Se debe considerar la posibilidad de administrar antibióticos y antivíricos profilácticos, incluida la profilaxis frente a la infección por citomegalovirus (CMV), de acuerdo con las guías locales oficiales (ver sección 4.4).

Posología recomendada

Las dosis terapéuticas escalonadas recomendadas, la dosis terapéutica completa y la frecuencia de administración del tratamiento se presentan en la tabla 2. Cada una de las dosis se debe administrar únicamente si se ha tolerado la dosis anterior. Para obtener información en caso de dosis no toleradas, ver tablas 3, 4 y 5.

Se debe monitorizar a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de posibles casos de SLC, RRP e ICANS durante la administración y en las 24 horas posteriores al fin de la perfusión de la primera dosis terapéutica escalonada. Se debe indicar a los pacientes que permanezcan, junto con un cuidador, cerca del centro de tratamiento acreditado durante las 24 horas siguientes a la primera dosis terapéutica escalonada (ver sección 4.4).

Los pacientes que hayan experimentado SLC, RRP, una reacción adversa neurológica o cualquier acontecimiento adverso de grado ≥ 2 con la administración de la primera dosis terapéutica escalonada deben ser monitorizados durante la administración y en las 24 horas tras la administración de la segunda dosis terapéutica escalonada; asimismo, se les debe indicar que permanezcan, junto con un cuidador, cerca del centro de tratamiento acreditado durante 24 horas (ver sección 4.4).

Tabla 2: Posología recomendada

Pauta de administración	Día ^a	Dosis de LYNOZYFIC	
Pauta de escalada de dosis	Día 1 de la semana 1	Dosis terapéutica escalonada 1	5 mg
	Día 1 de la semana 2	Dosis terapéutica escalonada 2	25 mg
	Día 1 de la semana 3	Primera dosis terapéutica completa	200 mg
Pauta de administración semanal	Semanas 4 a 13, correspondiente a 10 dosis terapéuticas	Dosis terapéuticas completas	200 mg
Pauta de administración cada 2 semanas	Semana 14 y cada 2 semanas a partir de entonces	Dosis terapéuticas completas	200 mg
Pacientes que hayan recibido al menos 17 dosis de 200 mg y tengan una respuesta confirmada de respuesta parcial muy buena (RPMB) o mejor según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma (<i>International Myeloma Working Group</i>, IMWG, por sus siglas en inglés) en la semana 24^b o después			
Pauta de administración cada 4 semanas	En la semana 24 o después y cada 4 semanas a partir de entonces	Dosis terapéuticas	200 mg
^a Las dosis semanales se deben espaciar al menos 5 días. ^b Los pacientes que no hayan conseguido una RPMB o mejor en la semana 24 deben seguir recibiendo LYNOZYFIC cada 2 semanas.			

Duración del tratamiento

El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Manejo de las reacciones adversas

En la tabla 3 se describe el manejo del SLC. En la tabla 4 se describe el manejo del ICANS. En la tabla 5 se describe el manejo de otros acontecimientos adversos.

Síndrome de liberación de citocinas

Hay que identificar el SLC sobre la base del cuadro clínico inicial (ver sección 4.4). Se deben evaluar y tratar otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión. Si hay sospecha de SLC, se suspenderá la administración de LYNOZYFIC hasta la resolución del SLC. El manejo del SLC debe ser conforme a las recomendaciones de la tabla 3 y a las guías de práctica clínica en vigor. Se debe administrar tratamiento de soporte para el SLC, que puede incluir cuidados intensivos en caso de SLC grave o potencialmente mortal.

Tabla 3: Recomendaciones para el manejo del síndrome de liberación de citocinas

Grado^a	Síntomas iniciales	Recomendaciones
Grado 1	Fiebre ≥ 38 °C ^b .	<ul style="list-style-type: none">• Suspender el tratamiento hasta que se resuelva el SLC.• Proporcionar tratamiento de soporte, que puede incluir cuidados intensivos.• Considerar el tratamiento con inhibidores de citocinas^c y/o con corticoesteroides^d.• Al momento de reiniciar el tratamiento, ver tabla 6.
Grado 2	Fiebre ≥ 38 °C ^b con: hipotensión que responde a la administración de líquidos y que no requiere vasopresores y/o hipoxia que requiere oxígeno ^e de bajo flujo mediante cánula nasal o indirecto.	<ul style="list-style-type: none">• Suspender el tratamiento hasta que se resuelva el SLC.• Proporcionar tratamiento de soporte, que puede incluir cuidados intensivos.• Si los síntomas no mejoran en un plazo de 4 horas, administrar tratamiento con inhibidores de citocinas^c.• En pacientes con toxicidad orgánica, administrar corticoesteroides^d.• Al momento de reiniciar el tratamiento, ver tabla 6.
Grado 3	Fiebre ≥ 38 °C ^b con: hipotensión que requiere un vasopresor (con o sin vasopresina) y/o hipoxia que requiere oxígeno ^e de alto flujo mediante cánula nasal, mascarilla facial, mascarilla con reservorio o mascarilla de Venturi.	<ul style="list-style-type: none">• Suspender el tratamiento hasta que se resuelva el SLC.• Proporcionar tratamiento de soporte, que puede incluir cuidados intensivos, como tratamiento con inhibidores de citocinas^c y corticoesteroides^d.• Al momento de reiniciar el tratamiento, ver tabla 6.• Interrumpir permanentemente el tratamiento si el SLC de grado 3

Grado ^a	Síntomas iniciales	Recomendaciones
		reaparece con las perfusiones posteriores.
Grado 4	Fiebre ≥ 38 °C ^b con: hipotensión que requiere múltiples vasopresores (excepto vasopresina) y/o hipoxia que requiere oxígeno mediante presión positiva (p. ej., presión de vía respiratoria positiva continua (<i>continuous positive airway pressure</i> , CPAP, por sus siglas en inglés), presión de vías aéreas positiva bimodal (<i>bilevel positive airway pressure</i> , BiPAP, por sus siglas en inglés), intubación y ventilación mecánica).	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir de forma permanente el tratamiento. • El manejo del SLC debe ser conforme a las recomendaciones correspondientes al grado 3.
Otra	Valor de AST/ALT $>5 \times$ LSN asociado a SLC de grado 3 o inferior.	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta que se resuelva el SLC y el valor de AST/ALT sea $<3 \times$ LSN, si el valor inicial era normal, o de 1,5 a $3 \times$ el valor inicial, si este era anormal. • Proporcionar tratamiento de soporte, que puede incluir cuidados intensivos y monitorización. • Al momento de reiniciar el tratamiento, ver tabla 6.
^a	Basado en los criterios de Lee para la clasificación por grados del SLC (Lee et al., 2019).	
^b	Atribuida al SLC. Puede que la fiebre no esté siempre presente de forma concurrente con la hipotensión o la hipoxia, ya que puede estar enmascarada por tratamientos como los corticoesteroides, los antipiréticos o los inhibidores de citocinas.	
^c	Se pueden considerar la perfusión de 8 mg/kg de tocilizumab durante 1 hora, sin superar los 800 mg.	
^d	P. ej., 20 mg al día de dexametasona en dosis divididas o equivalente.	
^e	El oxígeno de bajo flujo se define como aquel que se administra a una velocidad de flujo <6 l/minuto; el oxígeno de alto flujo se define como aquel que se administra a una velocidad de flujo ≥ 6 l/minuto.	

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

Las recomendaciones para el manejo del ICANS se resumen en la tabla 4. Ante el primer signo de sospecha de ICANS, hay que suspender la administración de LYNZYFIC y considerar la consulta a un neurólogo y otros especialistas para una evaluación y un manejo más exhaustivos. Se deben descartar otras causas de síntomas neurológicos. Se debe administrar tratamiento de soporte, que puede incluir cuidados intensivos en caso de ICANS grave o potencialmente mortal.

Tabla 4: Recomendaciones para el manejo del ICANS

Grado ^a	Síntomas principales ^b	Recomendaciones
Todos los grados	Ver la información por grado.	<ul style="list-style-type: none"> • Proporcionar tratamiento de soporte, que puede incluir cuidados intensivos. El manejo debe ser conforme a las guías de práctica clínica en vigor. • Considerar la administración de anticonvulsivos no sedantes para la profilaxis de crisis.

Grado ^a	Síntomas principales ^b	Recomendaciones
Grado 1	Puntuación ICE ^c 7-9, o nivel de consciencia disminuido ^d (se despierta espontáneamente).	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta que los síntomas neurológicos se resuelvan o vuelvan al valor inicial. • Al momento de reiniciar el tratamiento, ver tabla 6.
Grado 2	Puntuación ICE ^c 3-6, o nivel de consciencia disminuido ^d (se despierta a la voz).	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta que los síntomas neurológicos se resuelvan o vuelvan al valor inicial. • Administrar 10 mg de dexametasona^e IV cada 6 horas. Continuar con la administración de dexametasona hasta la resolución a un grado 1 o inferior y, a continuación, reducir gradualmente. • Al momento de reiniciar el tratamiento, ver tabla 6.
Grado 3	Puntuación ICE ^c 0-2, o nivel de consciencia disminuido ^d (se despierta únicamente al estímulo táctil), o crisis, ya sea: <ul style="list-style-type: none"> • cualquier crisis clínica, focal o generalizada, que se resuelve rápidamente, o • crisis no convulsivas en la electroencefalografía (EEG) que se resuelven con tratamiento, o aumento de la presión intracraneal (edema focal/local en neuroimagen).	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta que los síntomas neurológicos se resuelvan o vuelvan al valor inicial. • Considerar la evaluación neurológica. • Administrar 10 mg de dexametasona^e IV cada 6 horas. Continuar con la administración de dexametasona hasta la resolución a un grado 1 o inferior y, a continuación, reducir gradualmente. • Al momento de reiniciar el tratamiento, ver tabla 6. • Interrumpir permanentemente el tratamiento en caso de ICANS de grado 3 recurrente.
Grado 4	Puntuación ICE ^c 0, o nivel de consciencia disminuido ^d , ya sea: <ul style="list-style-type: none"> • el paciente presenta falta de reactividad o requiere estímulos táctiles enérgicos o repetitivos para reaccionar, o • presenta estupor o coma, o crisis, ya sea: <ul style="list-style-type: none"> • convulsión prolongada potencialmente mortal (>5 minutos), o • crisis clínicas o eléctricas repetitivas sin retorno al estado inicial entre ellas, o alteraciones motoras: <ul style="list-style-type: none"> • debilidad motora focal profunda, como hemiparesia o paraparesia, 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir permanentemente el tratamiento. • Considerar la evaluación neurológica. • Administrar 10 mg de dexametasona^e IV cada 6 horas. Continuar con la administración de dexametasona hasta la resolución a un grado 1 o inferior y, a continuación, reducir gradualmente.

Grado ^a	Síntomas principales ^b	Recomendaciones
	o aumento de la presión intracraneal/edema cerebral, con signos/síntomas como: <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebral difuso en neuroimagen, o • postura de descerebración o decorticación, o • parálisis del par craneal VI, o • papiledema, o • tríada de Cushing. 	
^a	Basado en la clasificación por grados del ICANS de la Sociedad Americana de Trasplantes y Terapia Celular (<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i> , ASTCT, por sus siglas en inglés) de 2019.	
^b	El manejo viene determinado por el acontecimiento más grave, no atribuible a ninguna otra causa.	
^c	Si el paciente presenta reactividad y se puede realizar la Evaluación de la Encefalopatía Asociada a Células Inmunoefectoras (<i>Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy</i> , ICE, por sus siglas en inglés), evaluar: Orientación (capacidad de orientarse en el año, el mes, la ciudad, el hospital = 4 puntos); denominación (capacidad de nombrar 3 objetos, p. ej., señalar el reloj, el bolígrafo, el botón = 3 puntos); ejecución de instrucciones (p. ej., “muéstreme 2 dedos” o “cierre los ojos y saque la lengua” = 1 punto); redacción (capacidad para escribir una frase estándar = 1 punto); y atención (empezando por el 100, capacidad de contar hacia atrás de diez en diez = 1 punto). Si el paciente no presenta reactividad y no se puede realizar la Evaluación ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos.	
^d	No atribuible a ninguna otra causa.	
^e	Todas las referencias a la administración de dexametasona corresponden a dexametasona o equivalente.	

Otras reacciones adversas

Las recomendaciones para el manejo de otras reacciones adversas se resumen en la tabla 5.

Tabla 5: Recomendaciones para el manejo de otras reacciones adversas

Reacción adversa	Grado	Recomendaciones
Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP)	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Detener la perfusión y tratar los síntomas. • Se puede reanudar el tratamiento con el resto de la perfusión (el tiempo total de perfusión no debe superar las 6 horas) cuando los síntomas sean de grado 1 o hayan remitido al valor inicial. • Al momento de reiniciar el tratamiento, ver tabla 6.
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Detener la perfusión y tratar los síntomas. • Se puede reanudar cuando los síntomas sean de grado 1 o hayan remitido al valor inicial. • Al momento de reiniciar el tratamiento, ver tabla 6. • Interrumpir permanentemente el tratamiento si la RRP de grado 3

Reacción adversa	Grado	Recomendaciones
		reaparece con las perfusiones posteriores.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir permanentemente el tratamiento y tratar los síntomas.
Reacción adversa neurológica (excepto ICANS)	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta que los síntomas se resuelvan al grado 1 o al valor inicial. • Al momento de reiniciar el tratamiento, ver tabla 6.
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta la resolución al grado 1 o al valor inicial. • Al momento de reiniciar el tratamiento, ver tabla 6.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar la interrupción permanente del tratamiento. • Si el tratamiento no se interrumpe de forma permanente, suspender las dosis terapéuticas posteriores hasta la resolución al grado 1 o al valor inicial y consultar la tabla 6 para reiniciar el tratamiento.
Infecciones	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento en los pacientes con infección activa hasta que la infección mejore a un grado 1 o inferior. • Al momento de reiniciar el tratamiento, ver tabla 6.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar la interrupción permanente del tratamiento. Si el tratamiento no se interrumpe de forma permanente, suspender las dosis terapéuticas posteriores hasta la resolución al grado 1 o al valor inicial y seguir las recomendaciones de la tabla 6 para reiniciar la administración.
Otras reacciones adversas no hematológicas	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento hasta la resolución al grado 1 o al valor inicial. • Al momento de reiniciar el tratamiento, ver tabla 6.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar la interrupción permanente del tratamiento. • Si el tratamiento no se interrumpe de forma permanente, suspender las dosis terapéuticas posteriores hasta la resolución al grado 1 o al valor inicial y seguir las recomendaciones de la tabla 6 para reiniciar la administración.

Reacción adversa	Grado	Recomendaciones
Reacciones adversas hematológicas	Recuento de plaquetas inferior a 50 000/ μ l con sangrado O inferior a 25 000/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> Suspender el tratamiento hasta que el valor sea 25 000/μl o superior y no haya evidencia de sangrado. Al momento de reiniciar el tratamiento, ver tabla 6.
	Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $1,0 \times 10^9/l$ con infección de grado 2 o superior O inferior a $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Suspender el tratamiento hasta que el valor sea $0,5 \times 10^9/l$ o superior y la infección mejore hasta el grado 1 o inferior. Al momento de reiniciar el tratamiento, ver tabla 6.
	Neutropenia febril	<ul style="list-style-type: none"> Suspender el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea superior a $1,0 \times 10^9/l$ y la fiebre se haya resuelto. Al momento de reiniciar el tratamiento, ver tabla 6.

Modificaciones de la dosis basadas en las reacciones adversas

Puede ser necesario retrasar la administración de la dosis para abordar la toxicidad relacionada con LYNOZYFIC (ver sección 4.4). Para obtener información sobre el manejo de las reacciones adversas, ver tablas 3, 4 y 5. Las recomendaciones para reiniciar el tratamiento con LYNOZYFIC después de una reacción adversa se presentan en la tabla 6.

Cuando se reinicie el tratamiento, las dosis se deben administrar con al menos 5 días de diferencia con respecto a la anterior. Se puede repetir la administración de dosis terapéuticas escalonadas, según el criterio clínico. Las dosis no deben ser superiores a las recomendadas en la tabla 2. Habrá que administrar la premedicación conforme a la tabla 1. Después de reanudar el tratamiento, si la dosis administrada se tolera bien, se continuará con la siguiente pauta de administración recomendada de acuerdo con la tabla 2.

Tabla 6: Recomendaciones para reiniciar el tratamiento con LYNOZYFIC después de una reacción adversa

Última dosis administrada	Reacción adversa y grado	Dosis para reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis programada ^a	Recomendaciones adicionales para reiniciar el tratamiento ^b
5 mg	Grado 1: SLC e ICANS	Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es ≤ 14 días, administrar 25 mg.	<ul style="list-style-type: none"> Administrar a la misma velocidad de perfusión de la dosis anterior.
		Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es > 14 días, reiniciar la escalada de dosis empezando con 5 mg.	
	Grado 2: SLC, RRP o ICANS	Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es ≤ 14 días, administrar 25 mg.	<ul style="list-style-type: none"> En caso de SLC o RRP anterior, considerar la posibilidad de reducir

Última dosis administrada	Reacción adversa y grado	Dosis para reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis programada ^a	Recomendaciones adicionales para reiniciar el tratamiento ^b
		Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es >14 días, reiniciar la escalada de dosis empezando con 5 mg.	<p>la velocidad de perfusión hasta un 50 % (no más de 6 horas en total) cuando se reanude el tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> En caso de SLC o ICANS anterior, monitorizar durante 24 horas.
	Grado 3: SLC, RRP o ICANS	Administrar 2,5 mg.	<ul style="list-style-type: none"> En caso de SLC o RRP anterior, reducir la velocidad de perfusión hasta un 50 % (no más de 6 horas en total) cuando se reanude el tratamiento. Aumentar la velocidad de las perfusiones posteriores, si se tolera. En caso de SLC o ICANS anterior, hospitalizar durante 24 horas.
	Grado 3 recurrente: SLC, RRP o ICANS	Interrumpir permanentemente el tratamiento.	N/A
	Grado 4: SLC, RRP o ICANS		
	Valor de AST/ALT >5 × LSN asociado a SLC de grado 2 o inferior	Si las concentraciones de transaminasas evolucionan hacia el valor inicial en los 7 días posteriores a la aparición del aumento, administrar 25 mg.	<ul style="list-style-type: none"> En caso de SLC de grado 2, considerar la posibilidad de reducir la velocidad de perfusión hasta un 50 % (no más de 6 horas en total) cuando se reanude el tratamiento.
		Si las concentraciones de transaminasas no evolucionan hacia el valor inicial en los 7 días posteriores a la aparición del aumento, administrar 2,5 mg.	
	Todas las demás reacciones adversas de la tabla 5	Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es ≤14 días, administrar 25 mg.	<ul style="list-style-type: none"> Administrar a la misma velocidad de perfusión de la dosis anterior.
		Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es	

Última dosis administrada	Reacción adversa y grado	Dosis para reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis programada ^a	Recomendaciones adicionales para reiniciar el tratamiento ^b
		>14 días, reiniciar la escalada de dosis empezando con 5 mg.	
25 mg	Grado 1: SLC e ICANS	Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es ≤ 14 días, administrar 200 mg.	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar a la misma velocidad de perfusión de la dosis anterior.
		Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es >14 días y ≤ 28 días, reiniciar la escalada de dosis empezando con 25 mg.	
		Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es >28 días, reiniciar la escalada de dosis empezando con 5 mg.	
	Grado 2: SLC, RRP o ICANS	Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es ≤ 14 días, administrar 200 mg.	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de SLC o RRP anterior, considerar la posibilidad de reducir la velocidad de perfusión hasta un 50 % (no más de 6 horas en total) cuando se reanude el tratamiento. • En caso de SLC o ICANS anterior, monitorizar durante 24 horas.
		Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es >14 días y ≤ 28 días, reiniciar la escalada de dosis empezando con 25 mg.	
		Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es >28 días, reiniciar la escalada de dosis empezando con 5 mg.	
	Grado 3: SLC, RRP o ICANS	Administrar 5 mg.	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de SLC o RRP anterior, reducir la velocidad de perfusión hasta un 50 % (no más de 6 horas en total) cuando se reanude el tratamiento. • En caso de SLC o ICANS anterior, hospitalizar durante 24 horas.
Grado 3 recurrente: SLC, RRP o ICANS		N/A	

Última dosis administrada	Reacción adversa y grado	Dosis para reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis programada ^a	Recomendaciones adicionales para reiniciar el tratamiento ^b
	Grado 4: SLC, RRP o ICANS	Interrumpir permanentemente el tratamiento.	
	Valor de AST/ALT >5 × LSN asociado a SLC de grado 2 o inferior	<p>Si las concentraciones de transaminasas evolucionan hacia el valor inicial en los 7 días posteriores a la aparición del aumento, administrar 200 mg.</p> <p>Si las concentraciones de transaminasas no evolucionan hacia el valor inicial en los 7 días posteriores a la aparición del aumento, reiniciar la escalada de dosis empezando con 5 mg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> En caso de SLC de grado 2, considerar la posibilidad de reducir la velocidad de perfusión hasta un 50 % (no más de 6 horas en total) cuando se reanude el tratamiento.
	Todas las demás reacciones adversas de la tabla 5	<p>Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es ≤14 días, administrar 200 mg.</p> <p>Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es >14 días y ≤28 días, reiniciar la escalada de dosis empezando con 25 mg.</p> <p>Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es >28 días, reiniciar la escalada de dosis empezando con 5 mg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Administrar a la misma velocidad de perfusión de la dosis anterior.
200 mg	Grado 1: SLC e ICANS	<p>Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es ≤49 días, administrar 200 mg.</p> <p>Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es >49 días, reiniciar la escalada de dosis empezando con 5 mg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Administrar a la misma velocidad de perfusión de la dosis anterior.
	Grado 2: SLC, RRP o ICANS	Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es ≤49 días, administrar 200 mg.	<ul style="list-style-type: none"> En caso de SLC o RRP anterior, considerar la posibilidad de reducir

Última dosis administrada	Reacción adversa y grado	Dosis para reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis programada ^a	Recomendaciones adicionales para reiniciar el tratamiento ^b
		Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es >49 días, reiniciar la escalada de dosis empezando con 5 mg.	<p>la velocidad de perfusión hasta un 50 % (no más de 6 horas en total) cuando se reanude el tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En caso de SLC o ICANS anterior, monitorizar durante 24 horas.
	Grado 3: SLC, RRP o ICANS	Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es ≤49 días, administrar 25 mg.	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de SLC o RRP anterior, reducir la velocidad de perfusión hasta un 50 % (no más de 6 horas en total) cuando se reanude el tratamiento. • En caso de SLC o ICANS anterior, hospitalizar durante 24 horas.
		Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es >49 días, reiniciar la escalada de dosis empezando con 5 mg.	
	Grado 3 recurrente: SLC, RRP o ICANS	Interrumpir permanentemente el tratamiento.	N/A
	Grado 4: SLC, RRP o ICANS		
	Valor de AST/ALT >5 × LSN asociado a SLC de grado 2 o inferior	Si las concentraciones de transaminasas evolucionan hacia el valor inicial en un plazo de 7 días, administrar 200 mg.	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de SLC de grado 2, considerar la posibilidad de reducir la velocidad de perfusión hasta un 50 % (no más de 6 horas en total) cuando se reanude el tratamiento.
		Si las concentraciones de transaminasas no evolucionan hacia el valor inicial en un plazo de 7 días y el tiempo transcurrido desde la última dosis es ≤49 días, administrar 25 mg.	
		Si las concentraciones de transaminasas no evolucionan hacia el valor inicial en un plazo de 7 días y el tiempo transcurrido desde la última dosis es >49 días, reiniciar la escalada de dosis empezando con 5 mg.	

Última dosis administrada	Reacción adversa y grado	Dosis para reiniciar el tratamiento con la siguiente dosis programada ^a	Recomendaciones adicionales para reiniciar el tratamiento ^b
	Todas las demás reacciones adversas de la tabla 5	Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es ≤ 49 días, administrar 200 mg. Si el tiempo transcurrido desde la última dosis es >49 días, reiniciar la escalada de dosis empezando con 5 mg.	<ul style="list-style-type: none"> Administrar a la misma velocidad de perfusión de la dosis anterior.
^a Cuando se reinicie el tratamiento, las dosis se deben administrar con al menos 5 días de diferencia con respecto a la anterior. ^b Si se redujo la velocidad de perfusión y se toleró la dosis terapéutica, es posible aumentar la velocidad de perfusión de manera gradual sobre la base del criterio clínico en las perfusiones posteriores (duración mínima de 30 minutos).			

Dosis omitidas

Si se omite una dosis por un motivo no incluido en las tablas 3, 4 y 5, se debe administrar lo antes posible basándose en la tabla 7.

Tabla 7: Recomendaciones para reiniciar el tratamiento con LYNOZYFIC después de una dosis omitida

Última dosis administrada	Tiempo transcurrido desde la última dosis administrada ^a	Actuación con respecto a la siguiente dosis
5 mg	≤ 14 días	Administrar 25 mg
	>14 días	Reiniciar la escalada de dosis empezando con 5 mg
25 mg	≤ 14 días	Administrar 200 mg
	>14 días y ≤ 28 días	Reiniciar la escalada de dosis empezando con 25 mg
	>28 días	Reiniciar la escalada de dosis empezando con 5 mg
200 mg	≤ 49 días	Administrar 200 mg
	>49 días	Reiniciar la escalada de dosis empezando con 5 mg
NOTA: Habrá que administrar la premedicación conforme a la tabla 1. ^a Considerar la relación beneficio-riesgo que tendría reiniciar el tratamiento con LYNOZYFIC en los pacientes que necesiten un retraso de la administración de la dosis superior a 30 días.		

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve ($ACr \geq 60$ a <90 ml/min), moderada ($ACr \geq 30$ a <60 ml/min) ni grave ($ACr \geq 15$ a <30 ml/min) (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >LSN a $1,5 \times$ LSN o AST >LSN). LYNOZYFIC no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1,5 a $3 \times$ LSN, cualquier valor de AST) ni grave (bilirrubina total >3 a $10 \times$ LSN, cualquier valor de AST). No se pueden hacer recomendaciones posológicas para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de LYNOZYFIC en la población pediátrica para la indicación del mieloma múltiple no es apropiado.

Forma de administración

LYNOZYFIC es para uso exclusivo por vía intravenosa.

LYNOZYFIC se debe administrar en perfusión intravenosa a través de un catéter de perfusión específico. Se recomienda utilizar un filtro de polietersulfona (PES) de 0,2 micrómetros a 5 micrómetros (ver sección 6.6).

- Las dosis terapéuticas escalonadas 1 y 2 y la primera dosis terapéutica completa de LYNOZYFIC se administran mediante perfusión de 4 horas. Si se tolera la primera dosis terapéutica completa de LYNOZYFIC, el tiempo de perfusión se puede reducir a 1 hora para la siguiente dosis terapéutica completa y, a continuación, a 30 minutos para todas las dosis terapéuticas completas posteriores.
- Para consultar las recomendaciones de perfusión cuando se reinicia el tratamiento tras una reacción adversa, ver tabla 6.
- LYNOZYFIC no se debe administrar en inyección intravenosa rápida ni en bolus.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver 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.

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Se han notificado casos de SLC en pacientes tratados con linvoseltamab (ver sección 4.8). El SLC es una enfermedad que puede ser grave o potencialmente mortal.

Los signos y síntomas clínicos del SLC fueron, entre otros, pirexia, escalofríos, hipoxia, taquicardia e hipotensión.

A fin de reducir el riesgo de SLC, se debe administrar premedicación (ver tabla 1) e iniciar el tratamiento de acuerdo con la pauta de escalada de dosis de LYNOZYFIC (ver tabla 2).

Es necesario monitorizar a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de SLC durante la perfusión y después de esta. Se debe recomendar a todos los pacientes que soliciten atención médica inmediata si presentan signos o síntomas de SLC.

Para la primera dosis terapéutica escalonada de LYNOZYFIC, se debe indicar a todos los pacientes que permanezcan, junto con un cuidador, cerca del centro de tratamiento acreditado durante 24 horas tras el final de la perfusión.

Para la segunda dosis terapéutica escalonada y las dosis posteriores, se debe indicar a los pacientes que permanezcan, junto con un cuidador, cerca del centro de tratamiento acreditado durante 24 horas tras el final de la perfusión:

- Para la segunda dosis terapéutica escalonada de LYNOZYFIC si el paciente experimentó SLC con la primera dosis terapéutica escalonada.
- Para una dosis posterior si el paciente experimentó SLC de grado 2 con la dosis anterior.

Los pacientes que experimenten un primer acontecimiento de SLC de grado 3 en cualquier momento deben ser hospitalizados durante 24 horas después de recibir la dosis siguiente.

Ante el primer signo de SLC, se debe evaluar de inmediato a los pacientes para hospitalizarlos, tratarlos conforme a las guías de práctica clínica vigentes y se debe administrar tratamiento de soporte; se debe suspender la administración de LYNOZYFIC hasta la resolución del SLC y, en función de la gravedad, se debe modificar la siguiente dosis o interrumpir de forma permanente el tratamiento con LYNOZYFIC (ver tabla 3).

Reacción relacionada con la perfusión (RRP)

Una RRP puede ser clínicamente indistinguible de las manifestaciones del SLC. En el caso de RRP, se interrumpirá o disminuirá la velocidad de perfusión o se interrumpirá de forma permanente el tratamiento con LYNOZYFIC, en función de la gravedad de la reacción (ver tabla 5).

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

Se han notificado casos de ICANS en pacientes tratados con linvoseltamab (ver sección 4.8).

Los signos y síntomas clínicos del ICANS pueden ser, entre otros, afasia, edema cerebral, confusión, nivel de consciencia disminuido, desorientación, encefalopatía y crisis convulsivas.

Es necesario monitorizar a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de ICANS durante el tratamiento.

Para la primera dosis terapéutica escalonada de LYNOZYFIC, se debe indicar a todos los pacientes que permanezcan, junto con un cuidador, cerca del centro de tratamiento acreditado durante 24 horas tras el final de la perfusión.

Para la segunda dosis terapéutica escalonada y las dosis posteriores, se debe indicar a los pacientes que permanezcan, junto con un cuidador, cerca del centro de tratamiento acreditado durante 24 horas tras el final de la perfusión:

- Para la segunda dosis terapéutica escalonada de LYNOZYFIC si el paciente experimentó ICANS con la primera dosis terapéutica escalonada.
- Para una dosis posterior si el paciente experimentó ICANS de grado 2 con la dosis anterior.

Los pacientes que experimenten un primer acontecimiento de ICANS de grado 3 en cualquier momento deben ser hospitalizados durante 24 horas después de recibir la dosis siguiente.

Ante el primer signo de ICANS, se debe evaluar de inmediato al paciente; se debe administrar tratamiento de soporte y considerar el abordaje posterior conforme a las guías de práctica clínica vigentes. Se debe suspender la administración de LYNOZYFIC hasta la resolución del ICANS y, en función de la gravedad, modificar la siguiente dosis o interrumpir de forma permanente el tratamiento con LYNOZYFIC (ver tabla 4). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten atención médica inmediata si en algún momento presentan signos o síntomas de ICANS.

Debido a la posibilidad de ICANS, los pacientes tratados con LYNOZYFIC corren el riesgo de sufrir confusión y disminución del nivel de consciencia. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan ni manejen maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante 24 horas después del fin de cada una de las dosis terapéuticas escalonadas y, en caso de aparición de síntomas neurológicos nuevos, hasta que los síntomas se hayan resuelto (ver sección 4.7).

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con linvoseltamab. También se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con LYNOZYFIC (ver sección 4.8).

No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con LYNOZYFIC y deben recibir el tratamiento adecuado. Se recomienda administrar a todos los pacientes tratamiento profiláctico frente a la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) y los virus del herpes simple y del herpes zóster conforme a las guías locales oficiales. Se deben administrar antibióticos y antivíricos profilácticos, incluida la profilaxis frente al CMV, de acuerdo con las guías locales oficiales. Se deben administrar las vacunas contra la gripe estacional, la COVID-19, *Haemophilus influenzae* y *Pneumococcus* a todos los pacientes de acuerdo con las guías locales oficiales.

Se debe suspender la administración de LYNOZYFIC o sopesar la interrupción permanente del tratamiento con LYNOZYFIC, en función de la gravedad de la infección (ver tabla 5).

Hipogammaglobulinemia

Se ha notificado hipogammaglobulinemia en pacientes tratados con linvoseltamab (ver sección 4.8).

Es necesario monitorizar los niveles de inmunoglobulina (Ig) antes y durante el tratamiento. Se puede considerar el tratamiento con Ig IV o subcutánea si los niveles de IgG alcanzan un valor inferior a 400 mg/dl; los pacientes deben recibir tratamiento de acuerdo con las guías locales oficiales, incluidas las precauciones contra infecciones y la profilaxis antimicrobiana.

Neutropenia

Se ha notificado neutropenia y neutropenia febril en pacientes tratados con linvoseltamab (ver sección 4.8). Se debe monitorizar el hemograma completo al inicio y periódicamente durante el tratamiento, y se debe administrar tratamiento de soporte conforme a las guías oficiales. Se debe monitorizar a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. Se debe suspender la administración de LYNOZYFIC en función de la gravedad (ver tabla 5).

Vacunas

La respuesta inmunitaria a las vacunas se puede ver reducida debido al tratamiento con LYNOZYFIC.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con virus vivos durante ni después del tratamiento con LYNOZYFIC. La vacunación con vacunas elaboradas con virus vivos solo se debe administrar al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento o después de que se haya producido la recuperación inmunitaria tras el tratamiento.

Tarjeta de información para el paciente

El médico prescriptor debe explicar al paciente los riesgos del tratamiento con LYNOZYFIC. Los pacientes deben recibir la Tarjeta de información para el paciente e instrucciones de llevarla consigo en todo momento y mostrarla a todos los profesionales sanitarios que les atiendan. En la Tarjeta de información para el paciente se describen los signos y síntomas frecuentes del SLC y el ICANS, se explican los casos en que un paciente debe buscar atención médica inmediata, se proporcionan las instrucciones de monitorización y figuran los datos de contacto del médico prescriptor.

Excipientes

Este medicamento contiene polisorbato 80, que puede causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con LYNOZYFIC.

El incremento transitorio de las citocinas puede suprimir las actividades de la enzima CYP450. El mayor riesgo de interacción medicamentosa se produce durante la pauta de escalada de dosis y la primera dosis completa de 200 mg, en los pacientes que reciben de forma concomitante sustratos del CYP450. Se debe vigilar la posible aparición de toxicidad o las concentraciones de medicamentos que son sustratos del CYP cuando cambios mínimos en dichas concentraciones puedan provocar reacciones adversas graves (p. ej., ciclosporina, fenitoína, sirólimus y warfarina).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Se debe verificar la ausencia de embarazo en las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con LYNOZYFIC.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con LYNOZYFIC y hasta al menos 5 meses después de la última dosis.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de LYNOZYFIC en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en animales de toxicidad para la reproducción o el desarrollo con linvoseltamab. Linvoseltamab activa los linfocitos T y provoca la liberación de citocinas; la activación inmunitaria puede poner en peligro el mantenimiento del embarazo. La inmunoglobulina G (IgG) humana atraviesa la placenta; por tanto, linvoseltamab se puede transferir de la mujer embarazada al feto en gestación. No se recomienda utilizar LYNOZYFIC durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Dado su mecanismo de acción, LYNOZYFIC puede causar daño fetal, como linfocitopenia de linfocitos B y células plasmáticas, cuando se administra a una paciente embarazada.

Lactancia

No hay datos sobre la presencia de linvoseltamab en la leche materna ni sobre los efectos en los niños lactantes o la producción de leche. La IgG humana se excreta en la leche materna. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con LYNOZYFIC y durante al menos 5 meses después de la última dosis, debido al posible riesgo de reacciones adversas graves para el niño lactante.

Fertilidad

No hay datos en humanos sobre el efecto de linvoseltamab en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de LYNOZYFIC sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Debido a la posibilidad de ICANS, los pacientes tratados con LYNOZYFIC corren el riesgo de sufrir confusión y disminución del nivel de consciencia (ver sección 4.4). Se debe indicar a los pacientes que se abstengan de conducir o utilizar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante 24 horas después del fin de cada una de las dosis terapéuticas escalonadas y, en caso de primera aparición de cualquier síntoma neurológico, hasta la resolución de los síntomas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor musculoesquelético (52 %), síndrome de liberación de citocinas (46 %), neutropenia (43 %), tos (42 %), diarrea (39 %), anemia (38 %), fatiga (36 %), neumonía (32 %) e infección del tracto respiratorio alto (30 %).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 75 % de los pacientes tratados con LYNOZYFIC. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron síndrome de liberación de citocinas (27 %), neumonía (13 %), COVID-19 (7 %) y lesión renal aguda (5 %).

El 19 % de los pacientes interrumpieron permanentemente el tratamiento con LYNOZYFIC debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción fueron neumonía por COVID-19 (1,7 %), neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (1,7 %) y sepsis por pseudomonas (1,7 %).

Tabla de reacciones adversas

La población de seguridad descrita engloba a 117 pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que recibieron LYNOZYFIC a las dosis terapéuticas escalonadas recomendadas y la dosis terapéutica completa (ver sección 5.1). A menos que se indique de otro modo, las frecuencias de las reacciones adversas presentadas en la tabla 8 se basan en las frecuencias de los acontecimientos adversos por cualquier causa identificados en 117 pacientes expuestos a linvoseltamab durante una mediana de 53 semanas (intervalo 1, 167) en el estudio clínico.

Las reacciones adversas observadas durante el estudio clínico se enumeran a continuación según la clasificación del MedDRA por órganos y sistemas y por frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 8: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con LYNOZYFIC

Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Reacción adversa	Categorías de frecuencia (todos los grados)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía ^a	Muy frecuentes	32	21
	COVID-19	Muy frecuentes	17	7
	Infección del tracto respiratorio superior ^b	Muy frecuentes	30	2,6

Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Reacción adversa	Categorías de frecuencia (todos los grados)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
	Infección del tracto urinario ^e	Muy frecuentes	19	8
	Sepsis ^d	Frecuentes	8	3,4
	Infección por citomegalovirus ^e	Frecuentes	4,2	2,6
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Poco frecuentes	0,9	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	Muy frecuentes	43	42
	Trombocitopenia	Muy frecuentes	20	15
	Anemia	Muy frecuentes	38	31
	Linfopenia	Muy frecuentes	12	11
	Neutropenia febril	Frecuentes	7	7
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de liberación de citocinas	Muy frecuentes	46	0,9
	Hipogammaglobulinemia	Muy frecuentes	16	0,9
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	15	0,9
	Hiperuricemia	Muy frecuentes	10	1,7
	Hipofosfatemia	Muy frecuentes	14	0,9
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes	13	0
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía (excl. ICANS) ^f	Muy frecuentes	16	3,4
	Dolor musculoesquelético	Muy frecuentes	52	3,4
	Dolor ^g	Muy frecuentes	22	1,7
	Disfunción motora ^h	Muy frecuentes	18	1,7
	Cefalea ⁱ	Muy frecuentes	23	0,9
	ICANS ^j	Frecuentes	8	2,6
Trastornos vasculares	Hipertensión	Muy frecuentes	10	4,3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy frecuentes	42	0
	Disnea	Muy frecuentes	23	0,9
	Congestión nasal	Muy frecuentes	18	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes	39	1,7
	Estreñimiento	Muy frecuentes	18	0

Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Reacción adversa	Categorías de frecuencia (todos los grados)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
	Náuseas	Muy frecuentes	23	0
	Vómitos	Muy frecuentes	20	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^k	Muy frecuentes	19	2,6
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema ^l	Muy frecuentes	21	0,9
	Pirexia	Muy frecuentes	17	0
	Fatiga ^m	Muy frecuentes	36	0
	Escalofríos	Muy frecuentes	10	0
Exploraciones complementarias	Creatinina en sangre elevada	Muy frecuentes	12	0
	Pérdida de peso	Muy frecuentes	10	0
	Aumento de las transaminasas	Frecuentes	9,4	2,6
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacciones relacionadas con la perfusión ⁿ	Frecuentes	9	1,7
^a	El término neumonía incluye neumonía atípica, neumonía por COVID-19, infección por <i>Haemophilus</i> , gripe, infección por metaneumovirus, NPJ, neumonía, neumonía por citomegalovirus, neumonía por hongos, neumonía gripal y neumonía vírica.			
^b	El término infección del tracto respiratorio alto incluye sinusitis aguda, bronquitis, nasofaringitis, faringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinobronquitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio alto e infección vírica de la vías respiratorias altas.			
^c	El término infección del tracto urinario incluye cistitis, infección de vías urinarias por <i>Escherichia</i> , infección del tracto urinario por <i>Klebsiella</i> , infección del tracto urinario, infección bacteriana urinaria, infección enterocócica del tracto urinario e infección del tracto urinario por estafilococos.			
^d	El término sepsis incluye sepsis, <i>shock séptico</i> , sepsis por <i>Pseudomonas</i> , sepsis estreptocócica, sepsis por <i>Escherichia</i> y sepsis por <i>Haemophilus</i> .			
^e	El término infección por CMV incluye reactivación de infección por citomegalovirus, infección por citomegalovirus y viremia por citomegalovirus y excluye la neumonía por citomegalovirus.			
^f	El término encefalopatía incluye agitación, amnesia, afasia, trastorno cognitivo, estado confusional, delirio, nivel de consciencia disminuido, encefalopatía, deterioro de la memoria, cambios en el estado mental, alteración del humor, somnolencia y encefalopatía tóxica y excluye los ICANS.			
^g	El término dolor incluye dolor de oídos, dolor en flanco, dolor de ingle, dolor orofaríngeo, dolor y dolor dental.			
^h	El término disfunción motora incluye disartria, disfonía, alteración de la marcha, espasmo muscular, debilidad muscular y temblor.			
ⁱ	El término cefalea incluye cefalea y migraña.			
^j	El término ICANS se basa en ICANS validados que se notificaron con los términos ICANS, nivel de consciencia disminuido, encefalopatía y encefalopatía tóxica.			

Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Reacción adversa	Categorías de frecuencia (todos los grados)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
^k	El término erupción incluye dermatitis acneiforme, dermatitis de contacto, erupción medicamentosa, eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción maculopapular, erupción pruriginosa y dermatitis por estasis.			
^l	El término edema incluye edema facial, edema labial, edema localizado, edema y edema periférico.			
^m	El término fatiga incluye fatiga, letargia y malestar general.			
ⁿ	No se incluyen las reacciones relacionadas con la perfusión asociadas a la administración intravenosa de Ig.			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citocinas

El 46 % de los pacientes que recibieron LYNOZYFIC a la dosis recomendada presentaron SLC, que fue de grado 1 en el 35 % de los pacientes, de grado 2 en el 10 % y de grado 3 en el 0,9 %. El 38 % de todos los pacientes tuvo SLC después de la dosis terapéutica escalonada 1 y el 8 % de todos los pacientes experimentó un episodio inicial de SLC después de una dosis posterior. El 17 % de los pacientes que recibieron la dosis terapéutica escalonada 2 presentó SLC después de la dosis terapéutica escalonada 2, el 10 % de los pacientes que recibieron la primera dosis terapéutica completa, después de la primera dosis terapéutica completa de LYNOZYFIC y el 3,6 % de los pacientes que recibieron la segunda dosis terapéutica completa, después de la segunda dosis terapéutica completa. El caso de SLC de grado 3 se notificó después de la primera dosis terapéutica escalonada. Nueve pacientes experimentaron SLC de grado 2 después de recibir la dosis terapéutica escalonada 1 o 2 y tres pacientes lo experimentaron con una dosis posterior a la dosis terapéutica escalonada 2. El SLC recurrente se produjo en el 20 % de los pacientes. El SLC se resolvió en todos los pacientes y la mediana del tiempo hasta la aparición del SLC desde el final de la perfusión fue de 11 (intervalo: -1,1 a 184) horas tras la dosis más reciente, con una mediana de duración de 16 (intervalo: 1 a 96) horas.

Los signos y síntomas clínicos del SLC fueron, entre otros, piroxia, escalofríos, hipoxia, taquicardia e hipotensión.

En el estudio clínico, el 19 % de los pacientes recibieron tocilizumab y el 11 %, corticoesteroides, para el tratamiento del SLC.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Una RRP puede ser clínicamente indistinguible de las manifestaciones del SLC. En los pacientes tratados con la pauta de escalada de dosis recomendada y la premedicación, la tasa de RRP fue del 9 %, con un 4,3 % de RRP de grado 2 y un 1,7 % de RRP de grado 3. En caso de sospecha de RRP, se debe tratar a los pacientes de acuerdo con las recomendaciones de la tabla 5.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

Se produjeron casos de ICANS en el 8 % de los pacientes que recibieron LYNOZYFIC a la pauta terapéutica recomendada, incluidos acontecimientos de grado 3 en el 2,6 % de los pacientes. La mayoría de los pacientes experimentaron ICANS después de la dosis terapéutica escalonada 1 (5 %). El 1,8 % de los pacientes tuvo un ICANS inicial después de la dosis terapéutica escalonada 2 y el 0,9 %, un primer episodio de ICANS después de una dosis terapéutica completa posterior de LYNOZYFIC. Se produjo ICANS recurrente en el 0,9 % de los pacientes. El ICANS se resolvió en todos los pacientes excepto en uno, que retiró su consentimiento para el seguimiento. La mediana del tiempo hasta la aparición del ICANS fue de 1 (intervalo: 1 a 4) día tras la dosis más reciente, con una mediana de duración de 2 (intervalo: 1 a 11) días. La aparición de ICANS puede ser simultánea al SLC, posterior a la resolución del SLC o darse en ausencia de SLC. Todos los casos de ICANS observados en los pacientes fueron concurrentes con un SLC o una RRP, o posteriores a la resolución del SLC o la RRP.

Infecciones

Se produjeron infecciones graves en el 43 % de los pacientes que recibieron LYNOZYFIC a la dosis recomendada, con infecciones de grado 3 o 4 observadas en el 36 %. El 4 % de los pacientes contrajo infecciones que fueron mortales en los 30 días posteriores a la última dosis. Se produjeron infecciones oportunistas graves en el 6 % de los pacientes. Hubo dos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en los pacientes tratados con LYNOZYFIC; ambos casos tuvieron un resultado mortal.

Neutropenia

Se produjo neutropenia (incluye recuento de neutrófilos disminuido) en el 43 % de los pacientes que recibieron LYNOZYFIC a la dosis recomendada en el estudio clínico, que en el 42 % fueron acontecimientos de grado 3-4. La mediana del tiempo hasta la aparición de neutropenia fue de 73 días (intervalo: de 0 a 421 días). El 74 % de los pacientes con neutropenia recibió tratamiento con G-CSF. Se produjo neutropenia febril en el 8 % de los pacientes.

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

En caso de sobredosis, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco; código ATC: no se ha asignado aún

Mecanismo de acción

Linvoseltamab es un anticuerpo humano biespecífico de tipo IgG4 que se une al grupo de diferenciación 3 (CD3), un antígeno de los linfocitos T asociado con el complejo receptor de linfocitos T, y al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA, por sus siglas en inglés), el cual se expresa en la superficie de las células malignas del linaje B del mieloma múltiple, así como en los linfocitos B en la última etapa de maduración y en las células plasmáticas. La interacción simultánea con ambas ramas de linvoseltamab da lugar a la formación de una sinapsis entre el linfocito T y la célula que expresa BCMA, que a su vez produce la activación de los linfocitos T y la generación de la respuesta de linfocitos T citotóxicos policlonales, que da como resultado la lisis redirigida de las células diana, incluidas las células malignas del linaje B del mieloma múltiple. Este efecto se produce al margen de la especificidad con el receptor de linfocitos T y de la dependencia de las moléculas de la clase I del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC, por sus siglas en inglés) en la superficie de las células presentadoras de antígenos.

Efectos farmacodinámicos

Se observó un aumento transitorio de las citocinas circulantes (IL-2, IL-6 e IFN- γ), principalmente durante la pauta de escalada de dosis y la primera dosis completa de 200 mg. El mayor aumento de las citocinas se observó generalmente 4 horas después de cada perfusión y, por norma general, se recuperaron los valores iniciales antes de la siguiente dosis. Se observó una liberación de citocinas limitada tras las dosis posteriores (ver sección 4.4).

Inmunogenicidad

Durante el tratamiento en el estudio LINKER-MM1 (evaluación a lo largo de 30 meses), la incidencia global de anticuerpos contra linvoseltamab surgidos durante el tratamiento fue del 1,0 % (2/192) en los pacientes tratados con linvoseltamab. No se observaron indicios de efecto de los anticuerpos contra el fármaco sobre la farmacocinética ni la seguridad; sin embargo, los datos son aún limitados.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de linvoseltamab se evaluó en un estudio en fase I/II abierto, multicéntrico y de cohortes múltiples en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario: el estudio LINKER-MM1. En el estudio se incluyó a pacientes que habían recibido al menos 3 tratamientos previos, incluido un inhibidor del proteasoma (IP), un agente inmunomodulador (IMiD) y un anticuerpo anti-CD38.

Se excluyó del estudio a los pacientes con lesiones cerebrales conocidas o afectación meníngea por el mieloma múltiple, antecedentes de trastorno neurodegenerativo, trastorno del movimiento a nivel del SNC, antecedentes de crisis epilépticas en los 12 meses anteriores a la inclusión en el estudio, cualquier infección que hubiera precisado hospitalización o antiinfecciosos IV en las 2 semanas anteriores a la primera administración del medicamento del estudio, infección no controlada por el VIH o el VHB, antecedentes de trasplante alogénico de células madre en cualquier momento, o trasplante de células madre autólogo en las 12 semanas previas al inicio del tratamiento del estudio, leucemia de células plasmáticas, amiloidosis de cadenas ligeras sistémica primaria, macroglobulinemia de Waldenström, síndrome POEMS, y pacientes con una puntuación funcional según el Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (ECOG, por sus siglas en inglés) ≥ 2 . Se excluyó a los pacientes tratados previamente con anticuerpos biespecíficos dirigidos a BCMA, con medicamentos biespecíficos dirigidos a linfocitos T y con linfocitos T-CAR dirigidos a BCMA. Los pacientes podían haber recibido un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a BCMA.

Todos los pacientes de las partes en fase I y fase II del estudio recibieron una dosis única terapéutica escalonada de LYNOZYFIC de 5 mg durante la semana 1 y de 25 mg durante la semana 2 mediante perfusión IV. Después de la escalada de dosis, los pacientes recibieron 200 mg de LYNOZYFIC una vez a la semana durante 14 semanas en la parte en fase I del estudio y durante 12 semanas en la parte en fase II del estudio. A partir de entonces, pasaron a recibir 200 mg cada 2 semanas. Después de un mínimo de 24 semanas, los pacientes de la fase II que lograron una RPMB o superior pasaron a recibir 200 mg de LYNOZYFIC cada 4 semanas. El tratamiento de los pacientes continuó hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Los pacientes del estudio podían recibir tocilizumab y corticoesteroides para el tratamiento del SLC.

La población de eficacia estuvo constituida por 12 pacientes de la fase I y 105 pacientes de la fase II del estudio que recibieron la dosis recomendada de LYNOZYFIC.

La mediana de edad fue de 70 (intervalo: 37 a 91) años, con un 26 % de pacientes de 75 años o más; el 55 % eran hombres y el 45 %, mujeres; el 71 % eran blancos, el 17 %, negros o afroamericanos y el 9 %, asiáticos.

En el momento de incorporarse al estudio, el estadio según el Sistema Internacional de Estadificación (*International Staging System*, ISS, por sus siglas en inglés) para el mieloma múltiple era: estadio I en el 42 %, estadio II en el 35 % y estadio III en el 18 %. El 39 % de los pacientes presentaba características citogenéticas de alto riesgo (presencia de del[17p], t[4;14] y t[14;16]). El 16 % de los pacientes presentaba plasmocitomas extramedulares y el 21 %, plasmocitomas paramedulares. El 20 % de los pacientes tenía un porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea ≥ 60 %.

La mediana del número de líneas de tratamiento previas fue de 5 (intervalo: 2 a 16); el 97 % de los pacientes habían recibido al menos 3 líneas previas de tratamiento. El 66 % de los pacientes habían recibido anteriormente un trasplante de células madre. Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo con un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38. El 82 % de los pacientes eran refractarios a tres grupos farmacológicos (a un inhibidor del proteasoma, a un agente inmunomodulador y a un anticuerpo monoclonal anti-CD38). El 9 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo con un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a BCMA. El 85 % de los pacientes eran refractarios a la última línea de tratamiento.

La eficacia se evaluó sobre la base de la tasa de respuesta objetiva (TRO) determinada por el comité de revisión independiente (CRI) con enmascaramiento conforme a los criterios del Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma (*international myeloma working group*, IMWG, por sus siglas en inglés). Los criterios de valoración secundarios fueron, entre otros, la duración de la respuesta (DR) y la tasa de negatividad de enfermedad mínima residual (EMR). Los datos se muestran en la tabla 9. En los pacientes con respuesta, la mediana (intervalo) del seguimiento desde la dosis inicial fue de 16 (2,5, 38) meses.

En la parte en fase II del estudio, el 97 % de los pacientes con respuesta que seguían en tratamiento después de al menos 12 meses habían pasado a la administración cada 4 semanas.

La mediana del tiempo hasta la respuesta completa (RC) o mejor fue de 8 meses (intervalo: 2 a 14 meses).

Tabla 9: Resultados de eficacia del estudio LINKER-MM1

Criterios de valoración de la eficacia	LYNOZYFIC N = 117
Tasa de respuesta objetiva (TRO) % (n) (IC del 95 %)	71 % (83) (62, 79)
Respuesta completa (RC) o mejor, % (n) (IC del 95 %)	50 % (58) (40, 59)
Respuesta completa estricta (RCe), % (n)	44 % (52)
Respuesta completa (RC), % (n)	5 % (6)
Respuesta parcial muy buena (RPMB), % (n)	14 % (16)
Respuesta parcial (RP), % (n)	8 % (9)
Duración de la respuesta (DR)^a	N = 83
Mediana, meses (IC del 95 %)	29 (19, NE)
Tiempo hasta la primera respuesta (meses)	N = 83
Mediana, meses (intervalo)	0,95 (0,5, 6)
Tasa de negatividad de EMR en pacientes con RC o RCe, % (n) [N = 58]^b (IC del 95 %)	41 % (24) (29, 55)
^a La DR se definió como el tiempo transcurrido desde la aparición inicial de una RP o RC documentada hasta que el paciente presentó un acontecimiento (progresión de la enfermedad documentada o muerte por cualquier causa, lo que sucediera antes). ^b La negatividad de la EMR se definió como la proporción de pacientes con RC o RCe con resultado negativo en el análisis de EMR. La negatividad de EMR se evaluó mediante secuenciación de nueva generación (ClonoSEQ) basándose en un umbral de 10 ⁻⁵ o mediante el análisis Euroflow utilizando un umbral de 10 ⁻⁵ . IC = intervalo de confianza; EMR = enfermedad mínima residual; NE = no estimable	

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con LYNOZYFIC en todos los grupos de la población pediátrica para el tratamiento del mieloma múltiple (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 farmacocinética de livoseltamab se caracterizó en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario en un intervalo de dosis de 1 mg a 800 mg tras la perfusión intravenosa. La C_{máx}, C_{mín} y el AUC_τ de livoseltamab al final de las pautas de administración una vez a la semana, cada 2 semanas y en estado de equilibrio durante la pauta de administración cada 4 semanas se presentan al nivel de dosis de 200 mg en la tabla 10.

Tabla 10: Media geométrica (CV%) de los parámetros de exposición basados en modelos de la dosis recomendada de livoseltamab

Periodo de administración	C_{máx} (mg/l)	C_{mín} (mg/l)	AUC_τ^a(mg*día/l)
Fin de la dosis semanal de 200 mg (semana 14)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)

Periodo de administración	C_{máx} (mg/l)	C_{mín} (mg/l)	AUC_τ^a(mg*día/l)
Fin de la dosis de 200 mg cada 2 semanas (semana 24)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
Fin de la dosis de 200 mg cada 4 semanas (semana 48)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)
^a AUC _τ para el intervalo de administración especificado.			

Distribución

Según el modelo de farmacocinética poblacional, la media geométrica estimada (CV%) del volumen de distribución en estado de equilibrio (V_{d_{ee}}) de linvoseltamab es de 7,05 l (33,6 %).

Biotransformación

Se espera que linvoseltamab sea metabolizado en péptidos pequeños a través de vías catabólicas.

Eliminación

La eliminación de linvoseltamab está mediada por dos procesos paralelos, un proceso catabólico lineal no saturable y una vía no lineal saturable mediada por la diana.

Sobre la base del modelo de farmacocinética poblacional, el tiempo hasta alcanzarse el límite inferior de cuantificación) (LIC) (0,078 mg/l) después de la última dosis de 200 mg a la semana, cada 2 semanas y cada 4 semanas se presenta en la tabla 11.

Tabla 11: Eliminación de la dosis recomendada de linvoseltamab

Periodo de administración	Tiempo hasta alcanzarse el LIC (0,078 mg/l)^a (semanas)
200 mg a la semana	20,1 [5,86, 40,3]
200 mg cada 2 semanas	18,9 [5,43, 40,3]
200 mg cada 4 semanas	15,6 [5,15, 36,4]
^a Los valores son la mediana [percentil 5 y 95].	

Poblaciones especiales

Los resultados de los análisis de farmacocinética poblacional no indican diferencias clínicamente relevantes en la exposición (como C_{mín}, AUC_τ) a linvoseltamab en función de la edad (37 a 91 años; N = 282), el sexo y la raza [blanco (N = 205), asiático (N = 18) o negro (N = 44)].

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de linvoseltamab en pacientes con insuficiencia renal.

Los resultados de los análisis de farmacocinética poblacional no indican diferencias clínicamente relevantes en la exposición a linvoseltamab entre los pacientes con normofunción renal (N = 78; ACr ≥90 ml/min) y con insuficiencia renal leve (N = 116; ACr ≥60 a <90 ml/min), moderada (N = 76; ACr ≥30 a <60 ml/min) y grave (N = 11; ACr ≥15 a <30 ml/min).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de linvoseltamab en pacientes con insuficiencia hepática.

Los resultados de los análisis de farmacocinética poblacional no indican diferencias clínicamente relevantes en la exposición a linvoseltamab entre los pacientes con normofunción hepática (N = 255) y con insuficiencia hepática leve (N = 27; bilirrubina total >LSN a 1,5 × LSN o AST >LSN). Se desconocen los efectos de la insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1,5 a 3 × LSN, cualquier valor de AST) y grave (bilirrubina total >3 a 10 × LSN, cualquier valor de AST) sobre la FC de linvoseltamab.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad ni genotoxicidad de linvoseltamab.

No se han realizado estudios específicos para evaluar los posibles efectos de linvoseltamab sobre la fertilidad.

No se han realizado estudios en animales de toxicidad para el desarrollo con linvoseltamab. La IgG humana atraviesa la placenta; por tanto, linvoseltamab se puede transmitir de la madre al feto en gestación. Dado su mecanismo de acción, linvoseltamab puede causar linfocitopenia de linfocitos B y de células plasmáticas fetales que puede ser perjudicial para el feto y SLC transitorio que puede ser perjudicial para el mantenimiento del embarazo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina
Clorhidrato de histidina monohidrato
Sacarosa
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

18 meses

Solución para perfusión

Una vez preparada, la solución diluida se debe administrar de inmediato. Se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica en uso de la solución para perfusión diluida de la siguiente manera:

- Hasta 8 horas a temperatura ambiente (20 a 25 °C) desde la preparación hasta el inicio de la perfusión.
- Hasta 48 horas en refrigeración entre 2 y 8 °C desde la preparación hasta el inicio de la perfusión.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes y durante el uso son responsabilidad del usuario y, en circunstancias normales, no deberían superar las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

La solución para perfusión se debe proteger de la luz durante la conservación.

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 dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 mg de concentrado para solución para perfusión

2,5 ml de concentrado en un vial de vidrio transparente de tipo 1 de 5 ml con tapón de clorobutilo gris con recubrimiento y una cápsula de aluminio de 20 mm con tapa de cierre extraíble blanca.

Envase de un vial.

200 mg de concentrado para solución para perfusión

10 ml de concentrado en un vial de vidrio transparente de tipo 1 de 20 ml con tapón de clorobutilo gris con recubrimiento y una cápsula de aluminio de 20 mm con tapa de cierre extraíble azul.

Envase de un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la dilución

Utilice una técnica aséptica para preparar LYNOZYFIC. Cada vial está indicado para una única dosis. Deseche la parte no utilizada que quede en el vial.

No agitar el vial.

Antes de la administración, inspeccione visualmente para detectar partículas y alteración del color. LYNOZYFIC es un líquido de transparente a ligeramente opalescente, de incoloro a amarillo pálido, que está esencialmente libre de partículas visibles. Deseche el vial si la solución está turbia, ha cambiado de color o contiene partículas.

Extraiga la dosis deseada del vial de LYNOZYFIC según la tabla 12 y transfírela a una bolsa de perfusión intravenosa con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). LYNOZYFIC es compatible con bolsas de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC) sin dietilhexil ftalato (sin DEHP), poliolefina (PO) o etilvinilacetato (EVA). Mezcle la solución diluida mediante inversión suave. No agite la solución.

Tabla 12: Volúmenes de LYNOZYFIC para añadir a la bolsa de perfusión

Dosis de LYNOZYFIC (mg)	Cantidad de LYNOZYFIC por vial (mg)	Concentración del vial (mg/ml)	Número de viales necesarios	Volumen total de LYNOZYFIC para preparar la dosis (ml)	Volumen de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) USP* de la bolsa de perfusión (PVC o PO) (ml)
5	5	2	1	2,5	50 o 100
25	5	2	5	12,5	50 o 100

Dosis de LYNOZYFIC (mg)	Cantidad de LYNOZYFIC por vial (mg)	Concentración del vial (mg/ml)	Número de viales necesarios	Volumen total de LYNOZYFIC para preparar la dosis (ml)	Volumen de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) USP* de la bolsa de perfusión (PVC o PO) (ml)
200	200	20	1	10	50 o 100
Dosis modificada debido a un acontecimiento adverso ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Para obtener instrucciones sobre cuándo utilizar la dosis modificada, ver tablas 3, 4 y 5.					
* Farmacopea de los Estados Unidos, por sus siglas en inglés					

Para consultar las condiciones de conservación de la solución para perfusión, ver sección 6.3.

Después de diluir LYNOZYFIC según las instrucciones, adminístrelo de la siguiente manera:

- Conecte la bolsa de perfusión IV preparada que contiene la solución final de LYNOZYFIC al tubo de PVC, PVC con revestimiento de polietileno (PE) o poliuretano (PU) del equipo de perfusión. Se recomienda utilizar un filtro de polietersulfona (PES) de 0,2 micrómetros a 5 micrómetros.
- Cebe con LYNOZYFIC hasta el final del tubo IV
- No mezcle LYNOZYFIC con otros medicamentos ni administre simultáneamente otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa.
- Una vez finalizada la perfusión de LYNOZYFIC, irrigue la vía de perfusión con un volumen adecuado de solución inyectable estéril de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para garantizar que se administra todo el contenido de la bolsa de perfusión.
- El tiempo total de perfusión debe incluir la irrigación de la vía de perfusión.

Eliminación

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

Regeneron Ireland DAC.
One Warrington Place,
Dublin 2
D02 HH27
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1917/001
EU/1/25/1917/002

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

Fecha de la primera autorización:

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 PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Estados Unidos

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

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irlanda

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 (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPSs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPSs 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.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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**

El TAC se asegurará de que, en cada Estado miembro donde se comercialice LYNOZYFIC, todos los pacientes/cuidadores que vayan a utilizar LYNOZYFIC tengan acceso a/reciban la Tarjeta de información para el paciente, donde se facilita información y se explican los riesgos del síndrome de liberación de citocinas (SLC) y el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS). La Tarjeta de información para el paciente también contiene un mensaje de advertencia para los profesionales sanitarios que tratan al paciente, donde se informa de que dicho paciente está recibiendo LYNOZYFIC y que este puede causar SLC o ICANS.

La Tarjeta de información para el paciente contendrá los siguientes mensajes clave:

- Una descripción de los signos y síntomas principales del SLC y el ICANS.
- Una descripción de cuándo solicitar atención médica urgente del profesional sanitario o atención de urgencias, en caso de aparición de signos y síntomas de SLC o ICANS.
- Un recordatorio de que, para la primera dosis terapéutica escalonada de LYNOZYFIC, todos los pacientes deben permanecer junto con un cuidador cerca del centro de tratamiento acreditado durante las 24 horas siguientes al final de la perfusión.
- Un recordatorio de que, para la segunda dosis terapéutica escalonada de LYNOZYFIC o cualquier dosis posterior, el médico responsable del tratamiento informará al paciente si se considera necesario que permanezca junto con un cuidador cerca del centro de tratamiento acreditado durante las 24 horas siguientes al final de la perfusión.
- Los datos de contacto del médico prescriptor.

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 14a(4) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de caracterizar mejor la duración de la respuesta y la seguridad a largo plazo en pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluido un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38, el TAC deberá presentar el informe final del estudio R5458-ONC-1826, un estudio en fase I/II, abierto, primero en humanos, de linvoseltamab en monoterapia en participantes con mieloma múltiple en recaída y refractario (MMRR).	Enero de 2027

Descripción	Fecha límite
<p>Para confirmar la eficacia y la seguridad de linvoseltamab en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos 3 tratamientos previos, incluido un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento; el TAC enviará los resultados del estudio R5458-ONC-2245, un estudio en fase III, abierto, aleatorizado, con control activo, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de linvoseltamab en monoterapia frente a elotuzumab, pomalidomida y dexametasona (EPd) en participantes con MMRR que han recibido de 1 a 4 líneas previas de tratamiento, incluidos un inhibidor del proteasoma y lenalidomida.</p>	<p>Junio de 2027</p>

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LINOZYFIC 5 mg concentrado para solución para perfusión
linvoseltamab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 5 mg de linvoseltamab en 2,5 ml a una concentración de 2 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, sacarosa, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
5 mg/2,5 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Unidosis
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para perfusión intravenosa tras la dilución
No agitar el vial.

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

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

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1917/001

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**

ETIQUETA DEL VIAL

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

LINOZYFIC 5 mg concentrado para solución para perfusión
linvoseltamab
IV tras la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 mg/2,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LYNOZYFIC 200 mg concentrado para solución para perfusión
linvoseltamab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 200 mg de linvoseltamab en 10 ml a una concentración de 20 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, sacarosa, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
200 mg/10 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Unidosis
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para perfusión intravenosa tras la dilución
No agitar el vial.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE 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

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

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1917/002

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**

ETIQUETA DEL VIAL

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

LYNOZYFIC 200 mg concentrado para solución para perfusión
linvoseltamab
IV tras la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

200 mg/10 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

LINOZYFIC 5 mg concentrado para solución para perfusión LINOZYFIC 200 mg concentrado para solución para perfusión linvoseltamab

▼ 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 empezar a recibir 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, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es LYNOZYFIC y para qué se utiliza

LYNOZYFIC es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo linvoseltamab.

Linvoseltamab se utiliza en adultos para tratar un tipo de cáncer de la médula ósea llamado mieloma múltiple. Linvoseltamab se utiliza por sí solo (en monoterapia) en pacientes que han recibido al menos tres tratamientos anteriores para el cáncer, entre ellos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38, y cuyo cáncer ha empeorado desde que recibieran el último tratamiento.

El principio activo de LYNOZYFIC, linvoseltamab, es un anticuerpo monoclonal biespecífico. Se trata de un tipo de proteína diseñada para reconocer dos dianas específicas del organismo y unirse a ellas: el antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA) en la superficie de las células cancerosas del mieloma múltiple y CD3 en la superficie de los linfocitos T (células del sistema inmunitario). Al unirse a estas proteínas diana, linvoseltamab conecta las células cancerosas y los linfocitos T. Esto activa los linfocitos T, que a continuación eliminan las células cancerosas del mieloma múltiple.

2. Qué necesita saber antes de recibir LYNOZYFIC

No debe recibir LYNOZYFIC si:

- es alérgico a linvoseltamab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si no está seguro de si es alérgico, consulte a su médico o enfermero antes de recibir LYNOZYFIC.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de recibir LYNOZYFIC si:

- ha tenido una crisis epiléptica en los últimos 12 meses porque LYNOZYFIC puede causar efectos secundarios neurológicos.

Análisis y revisiones

Antes de administrarle LYNOZYFIC:

- su médico le hará un análisis de sangre para detectar signos de infección. Si tiene alguna infección, se tratará antes de que comience el tratamiento con LYNOZYFIC.
- su médico también comprobará si está embarazada o en periodo de lactancia (ver el apartado “Embarazo y lactancia” en la sección 2).

Durante el tratamiento con LYNOZYFIC,

estará bajo la supervisión de su médico para poder detectar posibles efectos adversos. Su médico comprobará de manera periódica sus recuentos celulares sanguíneos, ya que el número de células y otros componentes de la sangre puede disminuir.

Esté atento a los efectos adversos graves

- El tratamiento con LYNOZYFIC puede causar síndrome de liberación de citocinas (SLC). El SLC es una reacción inmunitaria que puede ser grave o potencialmente mortal. Solicite tratamiento médico inmediato si presenta síntomas del SLC, que incluyen, entre otros, fiebre, escalofríos, dificultad para respirar, latido del corazón rápido (taquicardia) o sensación de mareo o aturdimiento.
- El tratamiento con LYNOZYFIC puede causar una reacción inmunitaria grave llamada síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés). Póngase en contacto con su médico de inmediato si presenta síntomas de ICANS, que incluyen, entre otros, problemas para hablar, escribir o entender las cosas, sensación de confusión o disminución del estado de alerta o de la consciencia, desorientación o crisis epilépticas.

Debido a la posibilidad de presentar ICANS con LYNOZYFIC, no puede conducir ni manejar maquinaria pesada durante 24 horas después de recibir tratamiento con la primera y la segunda dosis de LYNOZYFIC o si ha tenido algún síntoma como cansancio, mareo o confusión mientras recibía tratamiento con LYNOZYFIC.

- El tratamiento con LYNOZYFIC puede causar infecciones graves, potencialmente mortales o mortales, que incluyen, entre otras, una infección en el cerebro rara pero grave llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Póngase en contacto con su médico de inmediato si presenta síntomas de infección, que incluyen, entre otros, fiebre, escalofríos, tiritona, fatiga, tos, falta de aliento, respiración rápida, pulso acelerado, torpeza, debilidad, dificultad para caminar, alteraciones de la visión, pérdida de memoria o dificultad para hablar o pensar.
- El tratamiento con LYNOZYFIC puede causar hipogammaglobulinemia, una afección en la cual el organismo no produce suficientes inmunoglobulinas (también llamadas anticuerpos), que son importantes para combatir las infecciones.
- El tratamiento con LYNOZYFIC puede causar neutropenia (niveles bajos de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco), que puede aumentar el riesgo de infección, y neutropenia febril (niveles bajos de neutrófilos con fiebre).

Informe a su médico o enfermero de inmediato si tiene alguno de los efectos adversos enumerados anteriormente durante el tratamiento con LYNOZYFIC (consulte “Efectos adversos graves” en la sección 4 para obtener más información). También le entregarán una tarjeta de información para el paciente, que incluye información sobre los efectos adversos del SLC y el ICANS que pueden darse con LYNOZYFIC y sobre cómo reconocerlos. Debe llevar consigo la tarjeta de información para el paciente en todo momento y enseñársela a los profesionales sanitarios que le traten.

Niños y adolescentes

LYNOZYFIC no se debe administrar a niños ni adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y LYNOZYFIC

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos que se pueden adquirir sin receta y los medicamentos a base de plantas.

Hable con su médico o enfermero antes de recibir LYNOZYFIC si se ha vacunado recientemente o se va a vacunar.

Puede recibir vacunas elaboradas con microbios vivos más de cuatro semanas antes de su primera dosis de LYNOZYFIC y en los meses posteriores a la finalización del tratamiento con LYNOZYFIC. Su médico comprobará si usted podría recibir una vacuna elaborada con microbios vivos después de la finalización del tratamiento.

Embarazo y lactancia

Se desconoce si LYNOZYFIC afecta al bebé en gestación o si pasa a la leche materna. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de recibir LYNOZYFIC. Su médico podrá hacerle también una prueba de embarazo antes de administrarle LYNOZYFIC.

Anticoncepción

Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después de finalizar el tratamiento con LYNOZYFIC.

Embarazo

No se recomienda el uso de LYNOZYFIC durante el embarazo ni en las mujeres que podrían quedarse embarazadas y no utilizan métodos anticonceptivos. Si se usa durante el embarazo, este medicamento podría dañar al feto. Si se queda embarazada mientras recibe tratamiento con este medicamento, informe a su médico o enfermero de inmediato.

Lactancia

No debe amamantar durante el tratamiento ni durante al menos 5 meses tras el fin del tratamiento con LYNOZYFIC, ya que se desconoce si LYNOZYFIC pasa a la leche materna y podría afectar al bebé.

Conducción y uso de herramientas o máquinas

La influencia de LYNOZYFIC sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. No conduzca, use herramientas, maneje maquinaria pesada ni haga actividades que puedan suponer un peligro para usted:

- durante 24 horas después de recibir su primera y segunda dosis de LYNOZYFIC, o
- si experimenta síntomas nuevos como mareo y confusión en cualquier momento durante el tratamiento con LYNOZYFIC (ver “Posibles efectos adversos” en la sección 2), o
- si su médico le ha dicho que no lo haga.

LYNOZYFIC contiene polisorbato 80

El vial de 5 mg de linvoseltamab contiene 2,5 mg de polisorbato 80 en cada vial de 2,5 ml, lo que equivale a 1 mg/ml.

El vial de 200 mg de linvoseltamab contiene 10 mg de polisorbato 80 en cada vial de 10 ml, lo que equivale a 1 mg/ml.

Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo se administra LYNOZYFIC

Recibirá LYNOZYFIC bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple. Siga el programa de tratamiento que le haya explicado su médico. En caso de duda, consulte a su médico.

Cuándo se administra LYNOZYFIC

Este medicamento se administra primero en dosis bajas, llamadas dosis terapéuticas escalonadas, antes de que reciba las dosis terapéuticas completas.

- El día 1 de la semana 1, le administrarán la primera dosis terapéutica escalonada de 5 mg.
- El día 1 de la semana 2, le administrarán la segunda dosis terapéutica escalonada de 25 mg.
- El día 1 de la semana 3, le administrarán la primera dosis terapéutica completa de 200 mg.

A continuación, recibirá dosis terapéuticas completas de 200 mg:

- una vez a la semana durante 10 dosis (de la semana 4 a la semana 13)
- y luego cada 2 semanas (de la semana 14 a la semana 24)

Si continúa beneficiándose de LYNOZYFIC después de un mínimo de 17 dosis terapéuticas, su médico decidirá si continúa recibiendo dosis terapéuticas completas:

- cada 2 semanas o
- cada 4 semanas (si su respuesta al tratamiento es muy buena).

Su médico puede decidir continuar el tratamiento mientras usted siga respondiendo a LYNOZYFIC o mientras los efectos adversos no sean demasiado graves. Si presenta determinados efectos adversos, su médico puede modificar su dosis o el momento en que recibe LYNOZYFIC.

Cómo es la administración de LYNOZYFIC y la supervisión

LYNOZYFIC se administra en una vena en forma de goteo (perfusión intravenosa). Su médico ajustará el tiempo necesario para la perfusión en función de cómo responda al tratamiento.

- Las dosis terapéuticas escalonadas 1 y 2 y la primera dosis terapéutica completa se administrarán a lo largo de 4 horas.
- Debe permanecer bajo supervisión para detectar posibles efectos adversos durante la administración y en las 24 horas después de la primera perfusión.
 - Se trata de una supervisión para detectar cualquier signo o síntoma de SLC, “reacciones relacionadas con la perfusión” (RRP) o ICANS (ver el apartado “Esté atento a los efectos adversos graves” en la sección 2).
- Si ha tenido SLC, ICANS o cualquier otro efecto adverso moderado o grave después de la primera dosis, se le debe supervisar durante 24 horas después de la segunda dosis.
- Durante el periodo de supervisión de 24 horas, debe permanecer junto con un cuidador cerca del lugar donde haya recibido el tratamiento.
- Si no tiene ningún efecto adverso después de las dosis terapéuticas escalonadas y la primera dosis terapéutica completa, su médico le puede administrar la siguiente perfusión durante 1 hora. Si la tolera, su médico le puede administrar las demás perfusiones durante 30 minutos.

Otros medicamentos administrados antes del tratamiento con LYNOZYFIC

Recibirá otros medicamentos antes de cada una de las cuatro primeras dosis de LYNOZYFIC. Estos ayudan a reducir la probabilidad de que se produzcan efectos adversos, como el síndrome de liberación de citocinas o las reacciones relacionadas con la perfusión. Se trata de medicamentos para reducir el riesgo de, por ejemplo:

- reacción alérgica (antihistamínicos)
- inflamación (corticosteroides)
- fiebre (paracetamol)

También es posible que le administren estos medicamentos antes de otras dosis posteriores de LYNOZYFIC, en función de los efectos adversos que padezca.

Asimismo, es probable que le administren medicamentos adicionales para reducir la posibilidad de contraer una infección y/o en función de los efectos adversos que padezca o de sus antecedentes médicos.

Si recibe más LYNOZYFIC del que debe

Este medicamento se lo administrará su médico o enfermero, y es poco probable que reciba una cantidad excesiva. En caso de que le administren una cantidad excesiva (sobredosis), su médico le examinará para detectar efectos adversos.

Si olvidó su cita para recibir LYNOZYFIC

Es muy importante que acuda a todas las citas. Si no acude a una cita, concierte otra lo antes posible.

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

Si interrumpe el tratamiento con LYNOZYFIC

No interrumpa el tratamiento con LYNOZYFIC a menos que lo haya comentado con su médico, ya que interrumpir su tratamiento puede hacer que su afección empeore.

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.

Efectos adversos graves

Solicite atención médica de inmediato si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves, que pueden ser intensos y, en raros casos, mortales cuando no se tratan a tiempo.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- síndrome de liberación de citocinas (SLC), que puede provocar fiebre, sensación de mareo o aturdimiento, escalofríos, dificultad para respirar o taquicardia
- infección pulmonar (neumonía), con síntomas como tos, fiebre, dificultad para respirar o dolor en el tórax
- infección por el virus de la COVID-19, con síntomas como fiebre, escalofríos, tos, falta de aliento, dolor de garganta, fatiga, o nueva pérdida del gusto o el olfato
- infección del tracto urinario, con síntomas como fiebre, escalofríos, dolor o ardor al orinar, aumento de la urgencia para orinar o dolor de espalda
- niveles bajos de anticuerpos llamados “inmunoglobulinas” en la sangre (hipogammaglobulinemia), lo cual puede aumentar la probabilidad de contraer infecciones
- niveles bajos de un tipo de glóbulos blancos (neutropenia), que pueden aumentar la probabilidad de infección y se detectan en los análisis de sangre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- reacciones relacionadas con la perfusión (RRP), que pueden incluir fiebre, sensación de mareo o aturdimiento, escalofríos, dificultad para respirar o taquicardia
- signos de una reacción inmunitaria grave llamada “síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras” (ICANS), que son, entre otros:
 - problemas para hablar, escribir o entender las cosas
 - sensación de confusión o de estar menos consciente o alerta
 - sensación de estar desorientado
 - crisis epilépticas
- descenso del número de un tipo de glóbulos blancos con fiebre (neutropenia febril)
- infección grave en todo el cuerpo (sepsis)
- infección por CMV (un tipo de virus que puede causar infecciones graves en la sangre o los tejidos)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los síntomas de LMP pueden incluir torpeza, debilidad, dificultad para caminar, alteración de la visión, pérdida de memoria o dificultad para hablar o pensar.

Informe a su médico inmediatamente si nota alguno de los efectos adversos graves enumerados anteriormente.

Otros efectos adversos

A continuación, se enumeran otros efectos adversos. Informe a su médico o enfermero si experimenta alguno de estos efectos adversos.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infección de nariz, senos paranasales o garganta (infección del tracto respiratorio alto)
- niveles bajos de plaquetas en la sangre (trombocitopenia), que pueden aumentar la probabilidad de que se produzcan moratones o sangrado
- niveles bajos de glóbulos rojos (anemia)
- niveles bajos de glóbulos blancos (linfopenia)
- disminución del apetito
- aumento de los niveles de ácido úrico en la sangre
- niveles bajos de fosfato (hipofosfatemia)
- problemas para dormir (insomnio)
- alteración de las funciones cerebrales (encefalopatía)
- dolor o dolorimiento de los músculos
- dolor
- debilidad o cambios en el movimiento de los músculos
- dolor de cabeza
- presión arterial alta (hipertensión)
- tos
- falta de aliento (disnea)
- congestión nasal
- diarrea
- estreñimiento
- ganas de vomitar (náuseas)
- vómitos
- erupción cutánea
- hinchazón de las manos, los tobillos o los pies (edema)
- fiebre
- sensación de mucho cansancio (fatiga)
- escalofríos

- aumento de los niveles de creatinina en la sangre
- disminución de peso

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- aumento del nivel de enzimas del hígado transaminasas en la sangre

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, 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 LYNOZYFIC

Su médico conservará LYNOZYFIC en el hospital o la clínica.

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 el vial después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Vial sin abrir

- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Solución para perfusión

Una vez preparada, la solución diluida se debe administrar de inmediato. Se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica en uso de la solución para perfusión diluida de la siguiente manera:

- Hasta 8 horas a temperatura ambiente (20 a 25 °C) desde la preparación hasta el inicio de la perfusión.
- Hasta 48 horas en refrigeración entre 2 y 8 °C desde la preparación hasta el inicio de la perfusión.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes y durante el uso son responsabilidad del usuario y, en circunstancias normales, no deberían superar las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

La solución para perfusión se debe proteger de la luz durante la conservación.

Su médico eliminará debidamente todo el medicamento innecesario. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

El principio activo es linvoseltamab.

- Cada vial contiene 5 mg de linvoseltamab en 2,5 ml (2 mg/ml).
- Cada vial contiene 200 mg de linvoseltamab en 10 ml (20 mg/ml).

Los demás componentes son histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, sacarosa, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables (ver “LYNOZYFIC contiene polisorbato 80” en la sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

LINOZYFIC concentrado para solución para perfusión se suministra en forma de líquido de transparente a ligeramente opalescente, de incoloro a amarillo pálido, esencialmente libre de partículas, contenido en un vial de vidrio.

LYNOZYFIC se suministra en dos concentraciones (5 mg y 200 mg). Cada envase de LYNOZYFIC contiene un vial.

Titular de la autorización de comercialización

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27
Irlanda
Tel.: +353 (0) 61 533 400

Responsable de la fabricación

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irlanda

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.

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:

Se deben tener en cuenta los procedimientos para la correcta manipulación y eliminación de los medicamentos antineoplásicos.

Instrucciones para la dilución

Utilice una técnica aséptica para preparar LYNOZYFIC. Cada vial está indicado para una única dosis. Deseche la parte no utilizada que quede en el vial.

No agitar el vial.

Antes de la administración, inspeccione visualmente para detectar partículas y alteración del color. LYNOZYFIC es un líquido de transparente a ligeramente opalescente, de incoloro a amarillo pálido, que está esencialmente libre de partículas visibles. Deseche el vial si la solución está turbia, ha cambiado de color o contiene partículas.

Extraiga la dosis deseada del vial de LYNOZYFIC según la tabla 1 y transférala a una bolsa de perfusión intravenosa con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). LYNOZYFIC es compatible con bolsas de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC) sin dietilhexil ftalato (sin DEHP), poliolefina (PO) o etilvinilacetato (EVA). Mezcle la solución diluida mediante inversión suave. No agite la solución.

Tabla 1: Volúmenes de LYNOZYFIC para añadir a la bolsa de perfusión

Dosis de LYNOZYFIC (mg)	Cantidad de LYNOZYFIC por vial (mg)	Concentración del vial (mg/ml)	Número de viales necesarios	Volumen total de LYNOZYFIC para preparar la dosis (ml)	Volumen de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) USP* de la bolsa de perfusión (PVC o PO) (ml)
5	5	2	1	2,5	50 o 100
25	5	2	5	12,5	50 o 100
200	200	20	1	10	50 o 100
Dosis modificada debido a un acontecimiento adverso ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Para obtener instrucciones sobre cuándo utilizar la dosis modificada, ver tabla 3, tabla 4 y tabla 5 del Resumen de las características del producto o ficha técnica. * Farmacopea de los Estados Unidos, por sus siglas en inglés					

Después de diluir LYNOZYFIC según las instrucciones, adminístrelo de la siguiente manera:

- Conecte la bolsa de perfusión IV preparada que contiene la solución final de LYNOZYFIC al tubo de PVC, PVC con revestimiento de polietileno (PE) o poliuretano (PU) del equipo de perfusión. Se recomienda utilizar un filtro de polietersulfona (PES) de 0,2 micrómetros a 5 micrómetros.
- Cebe con LYNOZYFIC hasta el final del tubo IV
- No mezcle LYNOZYFIC con otros medicamentos ni administre simultáneamente otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa.
- Una vez finalizada la perfusión de LYNOZYFIC, irrigue la vía de perfusión con un volumen adecuado de solución inyectable estéril de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para garantizar que se administra todo el contenido de la bolsa de perfusión.
- El tiempo total de perfusión debe incluir la irrigación de la vía de perfusión.

Una vez preparada, la solución diluida se debe administrar de inmediato. Se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica en uso de la solución para perfusión diluida de la siguiente manera:

- Hasta 8 horas a temperatura ambiente (20 a 25 °C) desde la preparación hasta el inicio de la perfusión.
- Hasta 48 horas en refrigeración entre 2 y 8 °C desde la preparación hasta el inicio de la perfusión.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes y durante el uso son responsabilidad del usuario y, en circunstancias normales, no deberían superar las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

La solución para perfusión se debe proteger de la luz durante la conservación.

Eliminación

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.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización condicional**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización condicional, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.