

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

LYNOZYFIC 5 mg, solution à diluer pour perfusion
LYNOZYFIC 200 mg, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

LYNOZYFIC 5 mg, solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 5 mg de linvoseltamab dans 2,5 ml à une concentration de 2 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg, solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 200 mg de linvoseltamab dans 10 ml à une concentration de 20 mg/ml.

Le linvoseltamab est un anticorps bispécifique recombinant humain de type immunoglobuline (Ig)G4 produit dans une culture en suspension de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Le flacon de 5 mg de linvoseltamab contient 2,5 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 2,5 ml, ce qui est équivalent à 1 mg/ml.

Le flacon de 200 mg de linvoseltamab contient 10 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 10 ml, ce qui est équivalent à 1 mg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Liquide limpide à légèrement opalescent, incolore à jaune pâle, essentiellement exempt de particules visibles avec un pH de 6,0 et une osmolarité d'environ 358 mmol/l (2 mg/ml) et d'environ 372 mmol/l (20 mg/ml).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

LYNOZYFI est indiqué en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant reçu au moins 3 traitements antérieurs, incluant un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement du myélome multiple.

LYNOZYFIC doit être administré par un professionnel de santé ayant un accès immédiat à un équipement d'urgence et un support médical approprié pour prendre en charge l'éventuelle survenue de réactions sévères, telles que le syndrome de relargage des cytokines (SRC), les réactions liées à la perfusion (RLP) ou le syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) (voir rubrique 4.4).

Avant de commencer le traitement, une numération formule sanguine doit être réalisée. Toute infection active doit être écartée (voir rubrique 4.4). Il convient également d'exclure une grossesse chez les femmes en âge de procréer (voir rubrique 4.6).

Posologie

Prémédication

La prémédication figurant dans le Tableau 1 doit être administrée pour réduire le risque de SRC et/ou de RLP (voir rubriques 4.4 et 4.8). La prémédication doit être administrée jusqu'à ce que deux doses complètes soient tolérées, sans survenue de SRC et/ou RLP.

Tableau 1 : Prémédication

Dose	Prémédication	Administration par rapport à la perfusion de LYNOZYFIC
Schéma d'escalade de dose (incluant la 1^{re} dose de 200 mg)	40 mg de dexaméthasone IV	1 à 3 heures avant la perfusion
	Antihistaminique (p. ex. diphenhydramine 25 mg par voie orale ou IV)	30 à 60 minutes avant la perfusion
	Paracétamol (p. ex. 500 à 1 000 mg par voie orale)	30 à 60 minutes avant la perfusion
2^e dose de 200 mg	Dexaméthasone	1 à 3 heures avant la perfusion
	40 mg de dexaméthasone par voie IV chez les patients ayant présenté un SRC et/ou une RLP lors de la perfusion précédente	
	10 mg de dexaméthasone par voie IV chez les patients n'ayant pas présenté de SRC et/ou de RLP lors de la perfusion précédente	
	Antihistaminique (p. ex. diphenhydramine 25 mg par voie orale ou IV)	30 à 60 minutes avant la perfusion
	Paracétamol (p. ex. 500 à 1 000 mg par voie orale)	30 à 60 minutes avant la perfusion
Doses suivantes de 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> Si le patient a présenté un SRC et/ou une RLP avec la perfusion précédente, répéter la prémédication comme décrit ci-dessus pour la 2^e dose de 200 mg. Lorsque la dose de 200 mg est tolérée sans SRC et/ou RLP : <ul style="list-style-type: none"> Si le patient a reçu 40 mg de dexaméthasone par voie IV avec la première perfusion, passer à 10 mg 	

Dose	Prémédication	Administration par rapport à la perfusion de LYNOZYFIC
	de dexaméthasone par voie IV et continuer d'autres médicaments de prémédication comme décrit ci-dessus <ul style="list-style-type: none"> ○ Si le patient a reçu 10 mg de dexaméthasone par voie IV avec la perfusion précédente, interrompre tous les médicaments de prémédication. 	

Traitement prophylactique

Un traitement prophylactique selon les directives locales de l'établissement contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) et les virus herpès simplex et du zona est recommandé pour tous les patients. Une prophylaxie par des antibiotiques et des antiviraux, notamment une prophylaxie contre l'infection à cytomégalovirus (CMV), doit être envisagée conformément aux directives locales de l'établissement (voir rubrique 4.4).

Posologie recommandée

Le schéma d'escalade de dose thérapeutique, la dose thérapeutique complète et la fréquence du traitement sont présentées dans le Tableau 2. Chaque dose ne doit être administrée que si la dose précédente est tolérée. Pour les doses qui ne sont pas tolérées, consulter le Tableau 3, le Tableau 4 et le Tableau 5.

Tous les patients doivent être surveillés afin de déceler d'éventuels signes et symptômes de SRC, de RLP et d'ICANS au cours de l'administration et pendant 24 heures après la fin de la perfusion de la première dose thérapeutique de l'escalade de dose. Les patients doivent être informés qu'ils doivent rester en compagnie d'un aidant, à proximité immédiate du centre de traitement qualifié, pendant 24 heures après l'administration de la première dose thérapeutique de l'escalade de dose (voir rubrique 4.4).

Les patients ayant présenté un SRC, une RLP, une réaction indésirable neurologique ou tout événement indésirable de grade ≥ 2 avec l'administration de la première dose thérapeutique de l'escalade de dose doivent être surveillés au cours de l'administration et pendant 24 heures après l'administration de la deuxième dose thérapeutique de l'escalade de dose, et doivent être informés de rester en compagnie d'un aidant à proximité du centre de traitement qualifié, pendant 24 heures (voir rubrique 4.4).

Tableau 2 : Posologie recommandée

Schéma posologique	Jour ^a	Dose de LYNOZYFIC	
Schéma d'escalade de dose	Semaine 1 Jour 1	Dose thérapeutique 1 de l'escalade de dose	5 mg
	Semaine 2 Jour 1	Dose thérapeutique 2 de l'escalade de dose	25 mg
	Semaine 3 Jour 1	Première dose thérapeutique	200 mg
Schéma posologique hebdomadaire	Semaine 4 à semaine 13 pour 10 doses de traitement	Doses thérapeutiques complètes	200 mg
Schéma posologique toutes les 2 semaines	Semaine 14 et toutes les 2 semaines par la suite	Doses thérapeutiques complètes	200 mg
Patients ayant reçu au moins 17 doses de 200 mg et ayant confirmé une très bonne réponse partielle (TBRP) ou une meilleure réponse selon les critères du Groupe de travail international sur le myélome (<i>International myeloma working group</i>, IMWG) à la semaine 24^b ou après			
Schéma posologique toutes les 4 semaines	À la semaine 24 ou après et toutes les 4 semaines par la suite	Doses thérapeutiques	200 mg
^a Les doses hebdomadaires doivent être espacées d'au moins 5 jours.			

Schéma posologique	Jour ^a	Dose de LYNOZYFIC
^b Les patients n'ayant pas obtenu une TBRP ou une meilleure réponse à la semaine 24 doivent continuer à recevoir LYNOZYFIC toutes les 2 semaines.		

Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Prise en charge des effets indésirables

Le Tableau 3 décrit la prise en charge du SRC. Le Tableau 4 décrit la prise en charge de l'ICANS. Le Tableau 5 décrit la prise en charge des autres événements indésirables.

Syndrome de relargage des cytokines

Identifier le SRC en fonction du tableau clinique (voir rubrique 4.4). Évaluer et traiter les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension. En cas de suspicion de SRC, interrompre LYNOZYFIC jusqu'à résolution du SRC. Le SRC doit être pris en charge selon les recommandations du Tableau 3 et les directives de pratique en vigueur. Un traitement symptomatique pour le SRC doit être administré, pouvant inclure des soins intensifs en cas de SRC sévère ou menaçant le pronostic vital.

Tableau 3 : Recommandations pour la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines

Grade ^a	Tableau clinique	Recommandations
Grade 1	Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement jusqu'à résolution du SRC. Mettre en place des soins de soutien, qui peuvent inclure des soins intensifs. Envisager un traitement par anticytokine^c et/ou une corticothérapie^d. Lors de la reprise du traitement, se référer au Tableau 6.
Grade 2	Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ avec : Hypotension répondant aux solutés de remplissage et ne nécessitant pas de vasopresseurs et/ou hypoxie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit ^a par canule nasale ou insufflateur	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement jusqu'à résolution du SRC. Mettre en place des soins de soutien, qui peuvent inclure des soins intensifs. Si les symptômes ne s'améliorent pas dans les 4 heures, administrer un traitement par anticytokine^c. Chez les patients présentant des toxicités organiques, administrer des corticoïdes^d. Lors de la reprise du traitement, se référer au Tableau 6.
Grade 3	Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ avec : Hypotension nécessitant un vasopresseur (avec ou sans vasopressine) et/ou hypoxie nécessitant une oxygénothérapie à haut débit ^c par canule nasale, masque facial, masque sans réinhalation ou masque Venturi.	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement jusqu'à résolution du SRC. Mettre en place des soins de soutien, qui peuvent comprendre des soins intensifs, y compris un traitement par anticytokine^c et une corticothérapie^d.

Grade ^a	Tableau clinique	Recommandations
		<ul style="list-style-type: none"> Lors de la reprise du traitement, se référer au Tableau 6. Arrêter définitivement le traitement si un SRC de grade 3 réapparaît avec les perfusions suivantes.
Grade 4	Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}^b$ avec : Hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine) et/ou hypoxie avec besoin en oxygène par pression positive (p. ex., ventilation en pression positive continue [continuous positive airway pressure, CPAP], ventilation en pression positive à deux niveaux [bilevel positive airway pressure, BiPAP], intubation et ventilation mécanique).	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter définitivement le traitement. Le SRC doit être pris en charge conformément aux recommandations pour le grade 3.
Autre	Taux d'ASAT/ALAT $> 5 \times \text{LSN}$ associé à un SRC de grade 3 ou inférieur	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement jusqu'à la résolution du SRC et jusqu'à ce que les taux d'ASAT/ALAT soient $< 3 \times \text{LSN}$ si la valeur initiale était normale, ou $1,5$ à $3 \times$ valeur initiale si la valeur initiale était anormale. Mettre en place de soins de soutien, qui peuvent inclure des soins intensifs, et surveiller. Lors de la reprise du traitement, se référer au Tableau 6.
^a	Basé sur les critères de Lee pour la classification du SRC (Lee et al., 2019).	
^b	Attribuée au SRC. La fièvre n'est pas toujours présente en même temps qu'une hypotension ou une hypoxie, car elle peut être masquée par des interventions telles que la prise de corticoïdes, d'antipyrétiques ou un traitement par anticytokines.	
^c	Une perfusion de tocilizumab 8 mg/kg en 1 heure, sans dépasser 800 mg, peut être envisagée.	
^d	p. ex. 20 mg de dexaméthasone par jour en doses fractionnées ou équivalent.	
^e	L'oxygénothérapie à faible débit est définie par une administration d'oxygène < 6 l/minute : l'oxygénothérapie à haut débit est définie par une administration d'oxygène ≥ 6 l/minute.	

Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS)

Les recommandations de prise en charge pour l'ICANS sont résumées dans le Tableau 4. Au premier signe de suspicion d'ICANS, interrompre LYNOZYFIC et envisager une consultation avec un neurologue et d'autres spécialistes pour une évaluation plus approfondie et une prise en charge. Exclure d'autres causes de symptômes neurologiques. Mettre en place un traitement de soutien, qui peut inclure des soins intensifs pour les ICANS sévères ou mettant en jeu le pronostic vital.

Tableau 4 : Recommandations pour la prise en charge de l'ICANS

Grade ^a	Tableau clinique ^b	Recommandations
Tous grades confondus	Voir les informations par grade.	<ul style="list-style-type: none"> Mettre en place un traitement de soutien, qui peut inclure des soins intensifs. Prendre en charge selon les directives de pratique en vigueur.

Grade ^a	Tableau clinique ^b	Recommandations
		<ul style="list-style-type: none"> Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs pour la prévention des convulsions.
Grade 1	Score ICE ^c de 7-9, ou niveau de conscience diminué ^d : se réveille spontanément.	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes neurologiques ou jusqu'au retour à l'état initial. Lors de la reprise du traitement, se référer au Tableau 6.
Grade 2	Score ICE ^c de 3-6, ou niveau de conscience diminué ^d : se réveille à la voix.	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes neurologiques ou jusqu'au retour à l'état initial. Administrer de la dexaméthasone^e 10 mg par voie IV toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement. Lors de la reprise du traitement, se référer au Tableau 6.
Grade 3	Score ICE ^c de 0-2, ou niveau de conscience diminué ^d : ne se réveille qu'au stimulus tactile, ou crises convulsives, soit : <ul style="list-style-type: none"> toute crise clinique, focale ou généralisée, qui se résout rapidement, ou crises non convulsives à l'électroencéphalogramme (EEG) qui se résolvent avec une intervention, ou augmentation de la pression intracrânienne : œdème focal/local sur la neuro-imagerie.	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement jusqu'à la disparition des symptômes neurologiques ou jusqu'au retour à l'état initial. Envisager une évaluation neurologique. Administrer de la dexaméthasone^e 10 mg par voie IV toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement. Lors de la reprise du traitement, se référer au Tableau 6. Arrêter définitivement le traitement en cas d'ICANS récurrent de grade 3.
Grade 4	Score ICE ^c de 0, ou niveau de conscience diminué ^d : soit : <ul style="list-style-type: none"> le patient ne peut pas être réveillé ou a besoin de stimuli tactiles vigoureux ou répétitifs pour se réveiller, ou stupeur ou coma, ou crises convulsives, soit : <ul style="list-style-type: none"> crise convulsive prolongée engageant le pronostic vital (> 5 minutes), ou crises cliniques ou électriques répétitives sans retour à l'état initial entre les deux, ou troubles moteurs :	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter définitivement le traitement. Envisager une évaluation neurologique. Administrer de la dexaméthasone^e 10 mg par voie IV toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade 1 ou inférieur, puis diminuer progressivement.

Grade ^a	Tableau clinique ^b	Recommandations
	<ul style="list-style-type: none"> faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie, <p>ou augmentation de la pression intracrânienne/œdème cérébral, avec des signes/symptômes tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie, ou posture de décérébration ou de décortication, ou paralysie du nerf crânien VI, ou œdème papillaire, ou triade de Cushing. 	
^a	D'après la classification de l'American Society for Transplantation and Cell Therapy (ASTCT) 2019 pour l'ICANS.	
^b	La prise en charge est déterminée par l'événement le plus sévère, non attribuable à toute autre cause.	
^c	Si le patient peut être réveillé et en mesure de réaliser l'examen d'encéphalopathie liée aux cellules effectrices de l'immunité (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE), évaluer les éléments suivants : Orientation (indiquer l'année, le mois, la ville, l'hôpital = 4 points) ; Nommer (nommer 3 objets, p. ex. montrer une horloge, un stylo, un bouton = 3 points) ; Suivre des ordres (p. ex., « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point) ; Écriture (capacité à rédiger une phrase standard = 1 point) ; et Attention (compter à rebours par 10 à partir de 100 = 1 point). Si le patient ne peut pas être réveillé et est incapable d'effectuer une évaluation ICE (ICANS de grade 4) = 0 point.	
^d	Non attribuable à une autre cause.	
^e	Toutes les références à l'administration de dexaméthasone sont la dexaméthasone ou équivalent.	

Autres réactions indésirables

Les recommandations de prise en charge pour les autres réactions indésirables sont résumées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Recommandations pour la prise en charge des autres réactions indésirables

Réaction indésirable	Grade	Recommandations
Réactions liées à la perfusion (RLP)	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter la perfusion et traiter les symptômes. Reprise possible du traitement avec la perfusion restante (la durée totale de la perfusion ne doit pas dépasser 6 heures au total) lorsque les symptômes sont de grade 1 ou revenus à l'état initial Lors de la reprise du traitement, se référer au Tableau 6.
	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter la perfusion et traiter les symptômes. Reprise possible lorsque les symptômes sont de grade 1 ou revenus à l'état initial.

Réaction indésirable	Grade	Recommandations
		<ul style="list-style-type: none"> Lors de la reprise du traitement, se référer au Tableau 6. Arrêter définitivement le traitement si une RLP de grade 3 réapparaît avec les perfusions suivantes.
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter définitivement le traitement et traiter les symptômes.
Événement indésirable neurologique (sauf ICANS)	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter le traitement jusqu'à ce que les symptômes reviennent au grade 1 ou à l'état initial. Lors de la reprise du traitement, se référer au Tableau 6.
	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement jusqu'au retour à un grade 1 ou à l'état initial Lors de la reprise du traitement, se référer au Tableau 6.
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Envisager l'arrêt définitif du traitement. Si le traitement n'est pas définitivement arrêté, interrompre l'administration des doses ultérieures jusqu'au retour à un grade 1 ou à l'état initial et consulter le Tableau 6 pour la reprise du traitement.
Infections	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement chez les patients présentant une infection active jusqu'à ce que l'infection s'améliore jusqu'au grade 1 ou inférieur. Lors de la reprise du traitement, se référer au Tableau 6.
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Envisager l'arrêt définitif du traitement. Si le traitement n'est pas définitivement arrêté, interrompre l'administration des doses ultérieures jusqu'au retour à un grade 1 ou à l'état initial et suivre les recommandations du Tableau 6 pour la reprise du traitement.
Autres réactions indésirables non hématologiques	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement jusqu'au retour à un grade 1 ou à l'état initial Lors de la reprise du traitement, se référer au Tableau 6.
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Envisager l'arrêt définitif du traitement. Si le traitement n'est pas définitivement arrêté, interrompre l'administration des doses ultérieures jusqu'au retour à un

Réaction indésirable	Grade	Recommandations
		grade 1 ou à l'état initial et suivre les recommandations du Tableau 6 pour la reprise du traitement.
Réactions indésirables hématologiques	Nombre de plaquettes inférieur à 50 000/ μ l avec saignement OU inférieur à 25 000/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit égal à 25 000/μl ou supérieur et sans signe de saignement. Lors de la reprise du traitement, se référer au Tableau 6.
	Nombre absolu de neutrophiles inférieur à $1,0 \times 10^9/l$ avec infection de grade 2 ou supérieur OU inférieur à $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter le traitement jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit égal à $0,5 \times 10^9/l$ ou supérieur et jusqu'à l'amélioration de l'infection au grade 1 ou inférieur. Lors de la reprise du traitement, se référer au Tableau 6.
	Neutropénie fébrile	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter le traitement jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles soit supérieur à $1,0 \times 10^9/l$ et que la fièvre disparaisse. Lors de la reprise du traitement, se référer au Tableau 6.

Modifications posologiques en fonction des effets indésirables

Des reports d'administration peuvent être nécessaires pour prendre en charge les toxicités liées au LYNOZYFIC (voir rubrique 4.4). Voir les Tableaux 3, 4 et 5 pour la prise en charge des effets indésirables. Les recommandations pour la reprise du traitement par LYNOZYFIC après un effet indésirable sont présentées dans le Tableau 6.

Lors de la reprise du traitement, les doses doivent être administrées au moins 5 jours après la dose précédemment administrée. Les doses thérapeutiques croissantes peuvent être répétées selon le jugement clinique. Les doses ne doivent pas dépasser celles recommandées dans le Tableau 2. Administrer les prémédications conformément au Tableau 1. Après la reprise du traitement, si la dose administrée est tolérée, poursuivre avec la dose suivante du schéma posologique recommandé conformément au Tableau 2.

Tableau 6 : Recommandations pour la reprise du traitement par LYNOZYFIC après une réaction indésirable

Dernière dose administrée	Réaction indésirable et grade	Dose pour la reprise du traitement à la dose suivante programmée ^a	Recommandations supplémentaires pour la reprise du traitement ^b
5 mg	Grade 1 : SRC et ICANS	Si ≤ 14 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, administrer 25 mg	<ul style="list-style-type: none"> Administrer au même débit de perfusion que la dose précédente
		Si > 14 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, recommencer l'escalade de dose à partir de 5 mg	
	Grade 2 : SRC, RLP ou ICANS	Si ≤ 14 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, administrer 25 mg	<ul style="list-style-type: none"> En cas de SRC ou de RLP antérieur(e), envisager une diminution du débit de perfusion jusqu'à 50 % (pas plus de 6 heures au
		Si > 14 jours se sont écoulés depuis la dernière	

Dernière dose administrée	Réaction indésirable et grade	Dose pour la reprise du traitement à la dose suivante programmée ^a	Recommandations supplémentaires pour la reprise du traitement ^b
		dose, recommencer l'escalade de dose à partir de 5 mg	<ul style="list-style-type: none"> total) lors de la reprise du traitement. En cas de SRC ou d'ICANS antérieur, surveiller pendant 24 heures
	Grade 3 : SRC, RLP ou ICANS	Administrer 2,5 mg	<ul style="list-style-type: none"> En cas de SRC ou de RLP antérieur(e), diminuer le débit de perfusion jusqu'à 50 % (pas plus de 6 heures au total) lors de la reprise du traitement. Augmenter le débit lors des perfusions suivantes si toléré. En cas de SRC ou d'ICANS antérieur, hospitalisation de 24 heures
	Grade 3 récurrent : SRC, RLP ou ICANS	Arrêter définitivement le traitement	S.O.
	Grade 4 : SRC, RLP ou ICANS		
	Taux d'ASAT/ALAT > 5 x LSN associé à un SRC de grade 2 ou inférieur	Taux de transaminases qui évoluent vers la valeur initiale dans les 7 jours suivant l'apparition de l'augmentation, administrer 25 mg	<ul style="list-style-type: none"> Pour le SRC de grade 2, envisager de diminuer le débit de perfusion jusqu'à 50 % (pas plus de 6 heures au total) lors de la reprise du traitement.
		Taux de transaminases qui n'évoluent pas vers la valeur initiale dans les 7 jours suivant l'apparition de l'augmentation, administrer 2,5 mg	
	Tous les autres effets indésirables sont présentés dans le Tableau 5	Si ≤ 14 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, administrer 25 mg	<ul style="list-style-type: none"> Administrer au même débit de perfusion que la dose précédente
		Si > 14 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, recommencer l'escalade de dose à partir de 5 mg	
25 mg	Grade 1 : SRC et ICANS	Si ≤ 14 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, administrer 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> Administrer au même débit de perfusion que la dose précédente
		Si > 14 et ≤ 28 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, recommencer l'escalade de dose à partir de 25 mg	
		Si > 28 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, recommencer l'escalade de dose à partir de 5 mg	

Dernière dose administrée	Réaction indésirable et grade	Dose pour la reprise du traitement à la dose suivante programmée ^a	Recommandations supplémentaires pour la reprise du traitement ^b
	Grade 2 : SRC, RLP ou ICANS	Si ≤ 14 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, administrer 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> En cas de SRC ou de RLP antérieur(e), envisager une diminution du débit de perfusion jusqu'à 50 % (pas plus de 6 heures au total) lors de la reprise du traitement. En cas de SRC ou d'ICANS, surveiller pendant 24 heures
		Si > 14 et ≤ 28 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, recommencer l'escalade de dose à partir de 25 mg	
		Si > 28 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, recommencer l'escalade de dose à partir de 5 mg	
	Grade 3 : SRC, RLP ou ICANS	Administrer 5 mg	<ul style="list-style-type: none"> En cas de SRC ou de RLP antérieur(e), diminuer le débit de perfusion jusqu'à 50 % (pas plus de 6 heures au total) lors de la reprise du traitement. En cas de SRC ou d'ICANS, hospitalisation de 24 heures
	Grade 3 récurrent : SRC, RLP ou ICANS	Arrêter définitivement le traitement	S.O.
	Grade 4 : SRC, RLP ou ICANS		
	Taux d'ASAT/ALAT $> 5 \times$ LSN associé à un SRC de grade 2 ou inférieur	Taux de transaminases qui évoluent vers la valeur initiale dans les 7 jours suivant l'apparition de l'augmentation, administrer 200 mg Taux de transaminases qui n'évoluent pas vers la valeur initiale dans les 7 jours suivant l'apparition de l'augmentation, recommencer l'escalade de dose à partir de 5 mg	<ul style="list-style-type: none"> Pour le SRC de grade 2, envisager de diminuer le débit de perfusion jusqu'à 50 % (pas plus de 6 heures au total) lors de la reprise du traitement.
200 mg	Grade 1 : SRC et ICANS	Si ≤ 49 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, administrer 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> Administrer au même débit de perfusion que la dose précédente
		Si > 49 jours se sont écoulés depuis la dernière	

Dernière dose administrée	Réaction indésirable et grade	Dose pour la reprise du traitement à la dose suivante programmée ^a	Recommandations supplémentaires pour la reprise du traitement ^b
		dose, recommencer l'escalade de dose à partir de 5 mg	
	Grade 2 : SRC, RLP ou ICANS	Si ≤ 49 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, administrer 200 mg	<ul style="list-style-type: none">En cas de SRC ou de RLP antérieur(e), envisager une diminution du débit de perfusion jusqu'à 50 % (pas plus de 6 heures au total) lors de la reprise du traitement.En cas de SRC ou d'ICANS antérieur, surveiller pendant 24 heures
		Si > 49 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, recommencer l'escalade de dose à partir de 5 mg	
	Grade 3 : SRC, RLP ou ICANS	Si ≤ 49 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, administrer 25 mg	<ul style="list-style-type: none">En cas de SRC ou de RLP antérieur(e), diminuer le débit de perfusion jusqu'à 50 % (pas plus de 6 heures au total) lors de la reprise du traitement.En cas de SRC ou d'ICANS, hospitalisation de 24 heures
		Si > 49 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, recommencer l'escalade de dose à partir de 5 mg	
	Grade 3 récurrent : SRC, RLP ou ICANS	Arrêter définitivement le traitement	S.O.
	Grade 4 : SRC, RLP ou ICANS		
	Taux d'ASAT/ALAT > 5 x LSN associé à un SRC de grade 2 ou inférieur	Taux de transaminases qui évoluent vers la valeur initiale dans les 7 jours, administrer 200 mg	<ul style="list-style-type: none">Pour le SRC de grade 2, envisager de diminuer le débit de perfusion jusqu'à 50 % (pas plus de 6 heures au total) lors de la reprise du traitement.
		Taux de transaminases qui n'évoluent pas vers la valeur initiale dans les 7 jours et ≤ 49 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, administrer 25 mg	
		Taux de transaminases qui n'évoluent pas vers la valeur initiale dans les 7 jours et > 49 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, recommencer l'escalade de dose à partir de 5 mg	
	Tous les autres effets indésirables sont présentés dans le Tableau 5	Si ≤ 49 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, administrer 200 mg	<ul style="list-style-type: none">Administrer au même débit de perfusion que la dose précédente
		Si > 49 jours se sont écoulés depuis la dernière dose, recommencer l'escalade de dose à partir de 5 mg	

^a Lors de la reprise du traitement, les doses doivent être administrées au moins 5 jours après la dose précédemment administrée.

Dernière dose administrée	Réaction indésirable et grade	Dose pour la reprise du traitement à la dose suivante programmée ^a	Recommandations supplémentaires pour la reprise du traitement ^b
^b Si le débit de perfusion a été diminué et que la dose de traitement est tolérée, le débit de perfusion peut être augmenté progressivement, selon le jugement clinique, lors des perfusions ultérieures (durée minimale de 30 minutes).			

Doses oubliées

En cas d'oubli d'une dose pour une raison non incluse dans les Tableaux 3, 4 et 5, la dose doit être administrée dès que possible selon le Tableau 7.

Tableau 7 : Recommandations pour la reprise du traitement par LYNOZYFIC après oubli d'une dose

Dernière dose administrée	Temps écoulé depuis la dernière dose administrée ^a	Action pour la dose suivante.
5 mg	≤ 14 jours	Administrer 25 mg
	> 14 jours	Recommencer l'escalade de dose à partir de 5 mg
25 mg	≤ 14 jours	Administrer 200 mg
	> 14 jours et ≤ 28 jours	Recommencer l'escalade de dose à partir de 25 mg
	> 28 jours	Recommencer l'escalade de dose à partir de 5 mg
200 mg	≤ 49 jours	Administrer 200 mg
	> 49 jours	Recommencer l'escalade de dose à partir de 5 mg
REMARQUE : Administrer les prémédications conformément au Tableau 1.		
^a Envisager le rapport bénéfice/risque de la reprise de LYNOZYFIC chez les patients qui nécessitent un report d'administration de plus de 30 jours.		

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr ≥ 60 à < 90 ml/min), modérée (ClCr ≥ 30 à < 60 ml/min) ou sévère (ClCr ≥ 15 à < 30 ml/min) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale > LSN à 1,5 × LSN ou taux d'ASAT > LSN). LYNOZYFIC n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine totale > 1,5 à 3 × LSN, taux d'ASAT quelconque) ou sévère (taux de bilirubine totale > 3 à 10 × LSN, taux d'ASAT quelconque). Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de LYNOZYFIC dans la population pédiatrique pour le traitement du myélome multiple.

Mode d'administration

LYNOZYFIC est administré par voie intraveineuse uniquement.

LYNOZYFIC doit être administré par perfusion intraveineuse via une ligne de perfusion dédiée. Il est recommandé d'utiliser un filtre en polyéthersulfone (PES) de 0,2 à 5 microns (voir rubrique 6.6).

- Les doses thérapeutiques 1 et 2 de l'escalade de dose, et la première dose thérapeutique complète de LYNOZYFIC sont administrées en perfusion de 4 heures. Si la première dose thérapeutique complète de LYNOZYFIC est tolérée, le temps de perfusion peut être réduit à 1 heure pour la dose thérapeutique complète suivante, puis à 30 minutes pour toutes les doses thérapeutiques complètes suivantes.
- Pour les recommandations de perfusion lors de la reprise après un effet indésirable, se reporter au Tableau 6.
- LYNOZYFIC ne doit pas être administré en injection intraveineuse massive ou en bolus.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Des cas de SRC ont été rapportés chez des patients recevant du linvoseltamab (voir rubrique 4.8). Le SRC est une pathologie qui peut être grave ou mettre en jeu le pronostic vital.

Les signes et symptômes cliniques du SRC comprennent, sans s'y limiter, fièvre, frissons, hypoxie, tachycardie et hypotension.

Administrer une prémédication (voir Tableau 1) et initier le traitement selon le schéma d'escalade de dose de LYNOZYFIC (voir Tableau 2) afin de réduire le risque de SRC.

Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter tout signe et symptôme de SRC pendant et après la perfusion. Il convient de conseiller à tous les patients de consulter immédiatement un médecin en cas de signes ou de symptômes de SRC.

Pour la première dose thérapeutique de l'escalade de dose de LYNOZYFIC, il doit être demandé à tous les patients de rester en compagnie d'un aidant, à proximité immédiate du centre de traitement qualifié, pendant 24 heures après la fin de la perfusion.

Pour la deuxième dose thérapeutique de l'escalade de dose et les doses suivantes, il doit être demandé aux patients de rester en compagnie d'un aidant, à proximité immédiate du centre de traitement qualifié, pendant 24 heures après la fin de la perfusion :

- Pour la deuxième dose thérapeutique de l'escalade de dose de LYNOZYFIC si le patient a présenté un SRC lors de la première dose thérapeutique de l'escalade de dose
- Pour une dose ultérieure si le patient a présenté un SRC de grade 2 avec la dose précédente.

Les patients qui présentent un premier événement de SRC de grade 3 à tout moment doivent être hospitalisés pendant 24 heures après avoir reçu la dose suivante.

Au premier signe de SRC, les patients doivent être immédiatement évalués en vue d'une hospitalisation, pris en charge conformément aux directives de la pratique courante et recevoir des soins de soutien ; LYNOZYFIC doit être suspendu jusqu'à résolution du SRC et la dose suivante doit être modifiée ou LYNOZYFIC doit être arrêté définitivement en fonction de la sévérité (voir Tableau 3)

Réaction liée à la perfusion (RLP)

Une RLP peut être cliniquement impossible à distinguer des manifestations du SRC. En cas de RLP, interrompre ou ralentir le débit de perfusion ou arrêter définitivement LYNOZYFIC en fonction de la sévérité de la réaction (voir Tableau 5).

Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS)

Des cas d'ICANS ont été rapportés chez des patients recevant du linvoseltamab (voir rubrique 4.8).

Les signes et symptômes cliniques de l'ICANS peuvent inclure, sans s'y limiter, aphasie, œdème cérébral, confusion, diminution du niveau de conscience, désorientation, encéphalopathie et convulsions.

Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter les signes et symptômes d'ICANS pendant le traitement.

Pour la première dose thérapeutique de l'escalade de dose de LYNOZYFIC, il doit être demandé à tous les patients de rester en compagnie d'un aidant, à proximité immédiate du centre de traitement qualifié, pendant 24 heures après la fin de la perfusion.

Pour la deuxième dose thérapeutique de l'escalade de dose et les doses suivantes, il doit être demandé aux patients de rester en compagnie d'un aidant, à proximité immédiate du centre de traitement qualifié, pendant 24 heures après la fin de la perfusion :

- Pour la deuxième dose thérapeutique de l'escalade de dose de LYNOZYFIC si le patient a présenté un ICANS lors de la première dose thérapeutique de l'escalade de dose
- Pour une dose ultérieure si le patient a présenté un ICANS de grade 2 avec la dose précédente.

Les patients qui présentent un premier événement d'ICANS de grade 3 à tout moment doivent être hospitalisés pendant 24 heures après avoir reçu la dose suivante.

Au premier signe d'ICANS, le patient doit être immédiatement évalué ; un traitement de soutien doit être mis en place et une prise en charge ultérieure doit être envisagée, conformément aux directives de pratique actuelles. LYNOZYFIC doit être suspendu jusqu'à résolution de l'ICANS et la dose suivante doit être modifiée ou LYNOZYFIC doit être arrêté définitivement en fonction de la sévérité (voir Tableau 4). Il convient de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin si des signes ou symptômes d'ICANS surviennent à tout moment.

En raison du risque potentiel d'ICANS, les patients recevant LYNOZYFIC sont exposés à un risque de confusion et de dépression de la conscience. Recommander aux patients de ne pas conduire ou utiliser de machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant 24 heures après la fin de l'administration de chacune des doses thérapeutiques de la période d'escalade de dose et en cas de nouvelle apparition de symptômes neurologiques, jusqu'à la disparition des symptômes (voir rubrique 4.7).

Infections

Des cas d'infections graves, mettant en jeu le pronostic vital ou à issue fatale ont été rapportés chez des patients recevant du linvoseltamab. Une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est également survenue pendant le traitement par LYNOZYFIC (voir rubrique 4.8).

Le traitement ne doit pas être initié chez les patients présentant des infections actives. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout signe et symptôme d'infection avant et pendant le traitement par LYNOZYFIC et recevoir un traitement de manière appropriée. Un traitement prophylactique selon les directives locales de l'établissement contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) et les virus herpès simplex et du zona est recommandé pour tous les patients. Les traitements par antibiotiques et antiviraux à visée prophylactique, notamment la prophylaxie contre le CMV, doivent être administrés conformément aux directives locales de l'établissement. Tous les patients doivent être vaccinés contre la grippe saisonnière, la COVID-19, *Haemophilus influenza* et *Pneumococcus* conformément aux directives locales de l'établissement.

LYNOZYFIC doit être suspendu ou l'arrêt définitif de LYNOZYFIC doit être envisagé en fonction de la sévérité de l'infection (voir Tableau 5).

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez des patients recevant du linvoseltamab (voir rubrique 4.8).

Les taux d'immunoglobulines (Ig) doivent être surveillés avant et pendant le traitement. Un traitement par Ig par voie IV ou sous-cutanée peut être envisagé si les taux d'IgG chutent en dessous de 400 mg/dl. Les patients doivent être traités conformément aux directives locales de l'établissement, notamment en ce qui concerne les précautions contre les infections et la prophylaxie par des antibiotiques.

Neutropénie

Des cas de neutropénie et de neutropénie fébrile ont été rapportés chez des patients recevant du linvoseltamab (voir rubrique 4.8). La numération formule sanguine doit être surveillée à l'initiation du traitement et périodiquement pendant le traitement et des soins de soutien doivent être fournis conformément aux directives locales. Les patients présentant une neutropénie doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter tout signe d'infection. LYNOZYFIC doit être suspendu en fonction de la sévérité (voir Tableau 5).

Vaccins

La réponse immunitaire aux vaccins peut être réduite lors de la prise de LYNOZYFIC.

La sécurité de l'immunisation par des vaccins à virus vivants pendant ou après le traitement par LYNOZYFIC n'a pas été étudiée. La vaccination par des vaccins à virus vivant ne doit pas être administrée à moins de 4 semaines avant le début du traitement, ou après la survenue d'une récupération immunitaire après le traitement.

Carte patient

Le prescripteur doit discuter avec le patient des risques du traitement par LYNOZYFIC. Les patients doivent recevoir la carte patient, avoir pour consigne de la porter sur eux en permanence et de la montrer à tous les professionnels de santé. La carte patient décrit les signes et symptômes fréquents du SRC et de l'ICANS, fournit des instructions sur le moment où le patient doit consulter immédiatement un médecin, fournit des instructions sur la surveillance, et indique les coordonnées du médecin prescripteur.

Excipients

Ce médicament contient du polysorbate 80, qui peut provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec LYNOZYFIC.

Une augmentation transitoire des cytokines peut supprimer les activités enzymatiques du CYP450. Le risque le plus élevé d'interactions médicamenteuses est présent pendant l'escalade de dose et l'administration de la première dose complète de 200 mg chez les patients recevant en concomitance des substrats du CYP450. Surveiller la toxicité ou les concentrations des médicaments qui sont des substrats du CYP, pour lesquels des variations minimales de la concentration peuvent entraîner des effets indésirables graves (p. ex. ciclosporine, phénytoïne, sirolimus et warfarine).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Il convient de vérifier le statut de grossesse des patientes en âge de procréer avant de commencer le traitement par LYNOZYFIC.

Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par LYNOZYFIC et pendant au moins 5 mois après l'administration de la dernière dose.

Grossesse

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de LYNOZYFIC chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction ou le développement n'a été effectuée chez l'animal avec le linvoseltamab. Le linvoseltamab provoque l'activation des lymphocytes T et le relargage de cytokines ; l'activation du système immunitaire peut compromettre le maintien de la grossesse. On sait que les immunoglobulines G (IgG) humaines traversent le placenta ; par conséquent, le linvoseltamab a le potentiel d'être transféré de la femme enceinte au fœtus en développement. LYNOZYFIC n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. En raison de son mécanisme d'action, LYNOZYFIC peut provoquer des lésions fœtales, notamment une lymphopénie touchant les cellules B et les plasmocytes, lorsqu'il est administré à une patiente enceinte.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur la présence de linvoseltamab dans le lait maternel, les effets sur le nourrisson allaité ou les effets sur la production de lait. On sait que les IgG humaines peuvent être excrétées dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par LYNOZYFIC et pendant au moins 5 mois après l'administration de la dernière dose en raison du risque potentiel d'effets indésirables graves chez l'enfant allaité.

Fertilité

Aucune donnée chez l'homme sur l'effet du linvoseltamab sur la fertilité n'est disponible (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

LYNOZYFIC a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

En raison du risque potentiel d'ICANS, les patients recevant LYNOZYFIC sont exposés à un risque de confusion et de diminution du niveau de conscience (voir rubrique 4.4). Il convient de demander aux patients d'éviter de conduire ou d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant 24 heures après la fin de l'administration de chacune des doses thérapeutiques de la période d'escalade de dose et en cas de nouvelle apparition de symptômes neurologiques, jusqu'à la disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les douleurs musculosquelettiques (52 %), le syndrome de relargage de cytokines (46 %), la neutropénie (43 %), la toux (42 %), la diarrhée (39 %), l'anémie (38 %), la fatigue (36 %), la pneumonie (32 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (30 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 75 % des patients ayant reçu LYNOZYFIC. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient le syndrome de relargage de cytokines (27 %), la pneumonie (13 %), la COVID-19 (7 %) et l'insuffisance rénale aiguë (5 %).

Le traitement par LYNOZYFIC a été définitivement arrêté en raison d'effets indésirables chez 19 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient la pneumonie COVID-19 (1,7 %), la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (1,7 %) et la septicémie à *Pseudomonas* (1,7 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La population d'évaluation de la sécurité d'emploi décrite comprend 117 patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu LYNOZYFIC à la dose thérapeutique d'escalade de dose et à la dose thérapeutique complète recommandées (voir rubrique 5.1). Sauf indication contraire, les fréquences des effets indésirables indiquées dans le Tableau 8 sont basées sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues identifiés chez 117 patients exposés au linvoseltamab pendant une durée médiane de 53 semaines (intervalle : 1 à 167) dans l'étude clinique.

Les effets indésirables observés au cours de l'étude clinique sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 8 : Effets indésirables survenus chez les patients atteints de myélome multiple traités par LYNOZYFIC

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Catégories de fréquence (tous grades confondus)	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Infections et infestations	Pneumonie ^a	Très fréquent	32	21
	COVID-19	Très fréquent	17	7
	Infection des voies respiratoires supérieures ^b	Très fréquent	30	2,6
	Infection des voies urinaires ^c	Très fréquent	19	8
	Sepsis ^d	Fréquent	8	3,4

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Catégories de fréquence (tous grades confondus)	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
	Infection à cytomégalo­virus ^e	Fréquent	4,2	2,6
	Leucoencéphalopathie multifocale progressive	Peu fréquent	0,9	0
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie	Très fréquent	43	42
	Thrombocytopénie	Très fréquent	20	15
	Anémie	Très fréquent	38	31
	Lymphopénie	Très fréquent	12	11
	Neutropénie fébrile	Fréquent	7	7
Affections du système immunitaire	Syndrome de relargage des cytokines	Très fréquent	46	0,9
	Hypogammaglobulinémie	Très fréquent	16	0,9
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	Très fréquent	15	0,9
	Hyperuricémie	Très fréquent	10	1,7
	Hypophosphatémie	Très fréquent	14	0,9
Affections psychiatriques	Insomnie	Très fréquent	13	0
Affections du système nerveux	Encéphalopathie (sauf ICANS) ^f	Très fréquent	16	3,4
	Douleur musculosquelettique	Très fréquent	52	3,4
	Douleur ^g	Très fréquent	22	1,7
	Dysfonctionnement moteur ^h	Très fréquent	18	1,7
	Céphalées ⁱ	Très fréquent	23	0,9
	ICANS ^j	Fréquent	8	2,6
Affections vasculaires	Hypertension	Très fréquent	10	4,3
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Très fréquent	42	0
	Dyspnée	Très fréquent	23	0,9
	Congestion nasale	Très fréquent	18	0
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent	39	1,7
	Constipation	Très fréquent	18	0
	Nausées	Très fréquent	23	0
	Vomissements	Très fréquent	20	0

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Catégories de fréquence (tous grades confondus)	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ^k	Très fréquent	19	2,6
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème ^l	Très fréquent	21	0,9
	Fièvre	Très fréquent	17	0
	Fatigue ^m	Très fréquent	36	0
	Frissons	Très fréquent	10	0
Investigations	Créatinine sanguine augmentée	Très fréquent	12	0
	Perte de poids	Très fréquent	10	0
	Transaminases augmentées	Fréquent	9,4	2,6
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Réactions liées à la perfusion ⁿ	Fréquent	9	1,7
<p>^a La pneumonie comprend : pneumonie atypique, pneumonie COVID-19, infection à Haemophilus, grippe, infection à métapneumovirus, PPJ, pneumonie, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie fongique, pneumonie grippale et pneumonie virale.</p> <p>^b L'infection des voies aériennes supérieures comprend : sinusite aiguë, bronchite, rhinopharyngite, pharyngite, infections de l'appareil respiratoire, rhinite, infection à rhinovirus, sinobronchite, sinusite, infection des voies aériennes supérieures et infection virale des voies aériennes supérieures.</p> <p>^c L'infection des voies urinaires comprend : cystite, infection des voies urinaires par colibacille, infection des voies urinaires à Klebsiella, infection des voies urinaires, infection bactérienne des voies urinaires, infection des voies urinaires à entérocoques et infection staphylococcique des voies urinaires</p> <p>^d Le sepsis comprend : septicémie, choc septique, sepsis à Pseudomonas, sepsis streptococcique, sepsis à Escherichia et sepsis à Haemophilus.</p> <p>^e L'infection à CMV comprend : réactivation d'une infection à cytomégalovirus, infection à cytomégalovirus et virémie à cytomégalovirus, et exclut la pneumonie à cytomégalovirus.</p> <p>^f L'encéphalopathie comprend : agitation, amnésie, aphasie, troubles cognitifs, état confusionnel, délire, diminution du niveau de conscience, encéphalopathie, troubles de la mémoire, modifications de l'état mental, humeur modifiée, somnolence, encéphalopathie toxique, et exclut l'ICANS.</p> <p>^g La douleur comprend : douleur auriculaire, douleur du flanc, douleur inguinale, douleur oropharyngée, douleur et douleur dentaire.</p> <p>^h Le dysfonctionnement moteur comprend : dysarthrie, dysphonie, troubles de la marche, spasmes musculaires, faiblesse musculaire et tremblements.</p> <p>ⁱ La céphalée comprend : céphalées et migraine.</p> <p>^j L'ICANS est basé sur les ICANS validés qui ont été rapportés avec les termes ICANS, diminution du niveau de conscience, encéphalopathie et encéphalopathie toxique.</p> <p>^k L'éruption cutanée comprend : dermatite acnéiforme, dermatite de contact, éruption d'origine médicamenteuse, érythème, rash, rash érythémateux, rash maculopapuleux, rash prurigineux et dermatite ocre.</p> <p>^l L'œdème comprend : œdème du visage, œdème des lèvres, œdème localisé, œdème et œdème périphérique.</p> <p>^m La fatigue comprend : fatigue, léthargie et malaise.</p> <p>ⁿ Les réactions liées à la perfusion associées à l'administration d'IgIV ne sont pas incluses.</p>				

Description de certains effets indésirables

Syndrome de relargage des cytokines

Un SRC est survenu chez 46 % des patients ayant reçu LYNOZYFIC à la dose recommandée, un SRC de grade 1 étant survenu chez 35 % des patients, un SRC de grade 2 chez 10 % et un SRC grade 3 chez 0,9 %. Trente-huit pour cent du total des patients ont présenté un SRC après la dose thérapeutique 1 de l'escalade de dose ; 8 % du total des patients ont présenté un événement initial de SRC après une dose ultérieure. Dix-sept pour cent des patients recevant la dose thérapeutique 2 de l'escalade de dose ont développé un SRC après la dose thérapeutique 2 de l'escalade de dose, 10 % des patients recevant la première dose thérapeutique complète ont développé un SRC après la première dose thérapeutique complète de LYNOZYFIC, et 3,6 % des patients ayant reçu la deuxième dose thérapeutique complète ont développé un SRC après la deuxième dose thérapeutique complète. Le cas de CRS de grade 3 a été rapporté après la dose thérapeutique 1 de l'escalade de dose. Neuf patients ont présenté un SRC de grade 2 après avoir reçu la dose thérapeutique 1 ou la dose thérapeutique 2 de l'escalade de dose, et trois patients ont présenté un SRC de grade 2 avec une dose administrée après la dose 2 de l'escalade de dose. Un SRC récurrent est survenu chez 20 % des patients. Le SRC s'est résolu chez tous les patients, et le délai médian d'apparition du SRC à partir de la fin de la perfusion était de 11 (intervalle : -1,1 à 184) heures après la dose la plus récente, avec une durée médiane de 16 (intervalle : 1 à 96) heures.

Les signes et symptômes cliniques du SRC comprenaient, sans s'y limiter, de la fièvre, des frissons, une hypoxie, une tachycardie et une hypotension.

Dans l'étude clinique, 19 % des patients ont reçu du tocilizumab et 11 % ont reçu des corticoïdes pour la prise en charge du SRC.

Réactions liées à la perfusion

Une RLP peut être cliniquement impossible à distinguer des manifestations du SRC. Chez les patients ayant été traités par le schéma d'escalade de dose et la prémédication recommandée, le taux de RLP était de 9 %, dont 4,3 % de grade 2 et 1,7 % de grade 3. En cas de suspicion de RLP, les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations du Tableau 5.

Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS)

Des ICANS sont survenus chez 8 % des patients qui recevaient LYNOZYFIC selon le schéma posologique recommandé, notamment des événements de grade 3 chez 2,6 % des patients. La plupart des patients ont présenté un ICANS après la dose thérapeutique 1 de l'escalade de dose (5 %). 1,8 % des patients ont présenté un premier ICANS après la dose thérapeutique 2 de l'escalade de dose et 0,9 % des patients ont présenté un ICANS pour la première fois après une dose thérapeutique complète ultérieure de LYNOZYFIC. Une récurrence d'ICANS est survenue chez 0,9 % des patients. L'ICANS s'est résolu chez tous les patients, sauf un qui a retiré son consentement au suivi. Le délai médian d'apparition de l'ICANS était de 1 (intervalle : 1 à 4) jour après la dose la plus récente, avec une durée médiane de 2 (intervalle : 1 à 11) jours. L'apparition de l'ICANS peut être concomitante avec un SRC, survenir après la résolution du SRC ou en l'absence de SRC. Tous les ICANS sont survenus chez des patients en même temps qu'un SRC ou une RLP ou après leur résolution.

Infections

Des infections graves sont survenues chez 43 % des patients qui recevaient LYNOZYFIC à la dose recommandée, avec des infections de grade 3 ou 4 survenant chez 36 %. Des infections à issue fatale dans les 30 jours suivant la dernière dose sont survenues chez 4 % des patients. Des infections opportunistes graves sont survenues chez 6 % des patients. Deux cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sont survenus chez des patients recevant LYNOZYFIC ; ces deux cas ont été d'issue fatale.

Neutropénie

Une neutropénie (comprenant une diminution du nombre de neutrophiles) est survenue chez 43 % des patients ayant reçu LYNOZYFIC à la dose recommandée dans l'étude clinique, dont 42 % d'événements de grade 3-4. Le délai médian d'apparition de la neutropénie était de 73 jours (intervalle : 0 à 421 jours). Soixante-quatorze pour cent des patients qui ont présenté une neutropénie ont reçu un traitement par G-CSF. Une neutropénie fébrile est survenue chez 8 % des patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler tout signe ou symptôme de réaction indésirable, et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicament, Code ATC : non encore attribué

Mécanisme d'action

Le linvoseltamab est un anticorps bispécifique humain de type IgG4, qui se lie au cluster de différenciation 3 (CD3), un antigène des lymphocytes T associé au complexe du récepteur des lymphocytes T et à l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), qui est exprimé à la surface des cellules malignes de la lignée B du myélome multiple, ainsi que des lymphocytes B de stade avancé et des plasmocytes. L'engagement simultané des deux bras du linvoseltamab entraîne la formation d'une synapse entre les lymphocytes T et les cellules exprimant le BCMA. Ce processus provoque l'activation des lymphocytes T et la génération d'une réponse cytotoxique polyclonale des lymphocytes T, ce qui entraîne une lyse redirigée des cellules ciblées, dont les cellules malignes de la lignée B du myélome multiple. Cet effet se produit indépendamment de la spécificité des récepteurs des lymphocytes T ou de la dépendance aux molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface des cellules présentant l'antigène.

Effets pharmacodynamiques

Une augmentation transitoire des cytokines circulantes (IL-2, IL-6 et IFN- γ) a été principalement observée pendant l'escalade de dose et l'administration de la première dose complète de 200 mg. L'augmentation la plus importante du taux des cytokines a généralement été observée 4 heures après chaque perfusion et ce taux est généralement revenu aux valeurs initiales avant la dose suivante. Une libération limitée de cytokines a été observée après les doses ultérieures (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

Pendant le traitement dans l'étude LINKER-MM1 (évaluée sur 30 mois), l'incidence globale des anticorps anti-linvoseltamab émergeant du traitement était de 1,0 % (2/192) chez les patients traités par linvoseltamab. Aucune preuve d'impact des anticorps anti-médicament sur la pharmacocinétique ou la sécurité d'emploi n'a été observée ; cependant, les données sont encore limitées.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du linvoseltamab a été évaluée chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire dans une étude de phase 1/2, en ouvert, multicentrique, à cohortes multiples : étude LINKER-MM1. Dans l'étude étaient inclus des patients qui avaient déjà reçu au moins 3 traitements antérieurs, dont un inhibiteur du protéasome (IP), un agent immunomodulateur (IMiD) et un anticorps anti-CD38.

Dans l'étude, les patients présentant des lésions cérébrales connues du myélome multiple ou une atteinte méningée, des antécédents de maladie neurodégénérative, des troubles du mouvement dus à un dysfonctionnement du SNC, des antécédents de convulsions dans les 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude, toute infection nécessitant une hospitalisation ou un traitement anti-infectieux par voie IV dans les 2 semaines précédant la première administration du médicament à l'étude, une infection non contrôlée par le VIH ou le VHB, des antécédents de greffe de cellules souches allogénique à tout moment ou de greffe de cellules souches autologue dans les 12 semaines précédant le début du traitement à l'étude, une leucémie à plasmocytes, une amylose primitive à chaînes légères systémique, une macroglobulinémie de Waldenström, un syndrome POEMS, et les patients avec un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 , étaient exclus. Les patients traités antérieurement par des anticorps bispécifiques dirigés contre le BCMA, des traitements engageant les lymphocytes T bispécifiques et des cellules CAR-T anti-BCMA étaient exclus. Les patients pouvaient avoir reçu un conjugué anticorps-médicament anti-BCMA.

Tous les patients dans la phase 1 et la phase 2 de l'étude ont reçu une dose thérapeutique unique croissante de LYNOZYFIC de 5 mg pendant la semaine 1 et de 25 mg pendant la semaine 2 par perfusion IV. Après l'escalade de dose, les patients ont reçu 200 mg de LYNOZYFIC par semaine pendant 14 semaines dans la phase 1 de l'étude et pendant 12 semaines dans la phase 2 de l'étude. Les patients ont alors reçu 200 mg toutes les deux semaines par la suite. Après au moins 24 semaines, les patients de la phase 2 ayant obtenu une TBRP ou une meilleure réponse ont reçu 200 mg de LYNOZYFIC toutes les 4 semaines. Les patients ont été traités jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Les patients de l'étude pouvaient recevoir du tocilizumab et des corticoïdes pour le traitement du SRC.

La population d'évaluation de l'efficacité comprenait 12 patients issus de la phase 1 et 105 patients issus de la phase 2 de l'étude qui avaient reçu la dose recommandée de LYNOZYFIC.

L'âge médian était de 70 ans (intervalle : 37 à 91), avec 26 % des patients âgés de 75 ans ou plus ; 55 % étaient des hommes et 45 % des femmes ; 71 % étaient des caucasiens, 17 % étaient noirs ou afro-américains, et 9 % étaient asiatiques.

Le système de stadification international (International Staging System, ISS) pour le myélome multiple à l'entrée dans l'étude était de stade I chez 42 % des patients, de stade II chez 35 % des patients et de stade III chez 18 % des patients. Des anomalies cytogénétiques à haut risque (présence de la délétion del(17p), des translocations t(4;14) et t(14;16)) étaient présentes chez 39 % des patients. Seize pour cent des patients présentaient des plasmocytomes extramédullaires et 21 % des plasmocytomes paramédullaires. Vingt pour cent des patients présentaient un pourcentage de plasmocytes dans la moelle osseuse ≥ 60 %.

Le nombre médian de lignes de traitement antérieures était de 5 (intervalle : 2 à 16) ; 97 % des patients avaient reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures. Soixante-six pour cent des patients avaient déjà reçu une greffe de cellules souches. Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur par un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38. Quatre-vingt-deux pour cent des patients étaient triple-réfractaires (réfractaires à un inhibiteur du protéasome, à un agent immunomodulateur et à un anticorps monoclonal anti-CD38). Neuf pour cent des patients avaient déjà été traités par un conjugué anticorps-médicament anti-BCMA. Quatre-vingt-cinq pour cent des patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement.

L'efficacité a été évaluée sur la base du taux de réponse objective (TRO) déterminé par un comité d'examen indépendant (CEI) en aveugle, mesuré à l'aide des critères du groupe de travail international sur le myélome (International Myélome Working Group, IMWG). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la durée de réponse (DR) et le taux de maladie résiduelle minimale (MRM) négatif. Les données sont présentées dans le Tableau 9. Le suivi médian (intervalle) à partir de la dose initiale pour les répondeurs était de 16 (2,5 à 38) mois.

Dans la phase 2 de l'étude, 97 % des répondeurs sous traitement après au moins 12 mois étaient passés à une administration toutes les 4 semaines.

Le délai médian jusqu'à l'obtention d'une réponse complète (RC) ou une meilleure réponse était de 8 mois (intervalle : 2 à 14 mois).

Tableau 9 : Résultats d'efficacité pour l'étude LINKER-MM1

Critères d'évaluation de l'efficacité	LYNOZYFIC N = 117
Taux de réponse objective (TRO) % (n) (IC à 95 %)	71 % (83) (62 à 79)
Réponse complète (RC) ou meilleure réponse, % (n) (IC à 95 %)	50 % (58) (40 à 59)
Réponse complète stricte (RCs), % (n)	44 % (52)
Réponse complète (RC), % (n)	5 % (6)
Très bonne réponse partielle (TBRP), % (n)	14 % (16)
Réponse partielle (RP), % (n)	8 % (9)
Durée de la réponse (DR)^a	N = 83
Médiane, mois (IC à 95 %)	29 (19 à NE)
Délai jusqu'à la première réponse (mois)	N = 83
Médiane, mois (intervalle)	0,95 (0,5 à 6)
Taux de négativité de la MRM chez les patients obtenant une RC ou une RCs, % (n) [N = 58]^b (IC à 95 %)	41 % (24) (29 à 55)
^a La DR était définie comme le délai entre la survenue initiale d'une RP ou RC documentée et le moment où le patient présente un événement (progression de la maladie documentée ou décès toutes causes confondues, selon la première éventualité). ^b La négativité de la MRM était définie comme la proportion de patients en RC ou en RCs MRM-négatifs. La négativité de la MRM a été évaluée à l'aide d'un test de séquençage de nouvelle génération (ClonoSEQ) basé sur un seuil de 10 ⁻⁵ ou du test Euroflow utilisant un seuil de 10 ⁻⁵ . IC = intervalle de confiance ; MRM = maladie résiduelle minimale ; NE = non estimable	

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec LYNOZYFIC dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation de mise sur le marché conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du linvoseltamab a été caractérisée chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire sur une plage de doses allant de 1 mg à 800 mg après une perfusion intraveineuse. La C_{max} , la C_{min} et l'ASC τ du linvoseltamab à la fin de schémas d'administration hebdomadaire, toutes les deux semaines et à l'état d'équilibre sous un schéma d'administration toutes les 4 semaines sont présentées pour le niveau de dose de 200 mg dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Moyenne géométrique (CV %) des paramètres d'exposition d'après une modélisation de la dose recommandée pour le linvoseltamab

Période d'administration	C_{max} (mg/l)	C_{min} (mg/l)	ASC τ^a (mg*jour/l)
Fin de l'administration hebdomadaire de 200 mg (Semaine 14)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)
Fin de l'administration de 200 mg toutes les deux semaines (Semaine 24)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
Fin de l'administration de 200 mg toutes les 4 semaines (Semaine 48)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)
^a ASC τ pour l'intervalle d'administration spécifié.			

Distribution

D'après le modèle de pharmacocinétique de population, la moyenne géométrique estimée (CV %) du volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}) du linvoseltamab est de 7,05 l (33,6 %).

Biotransformation

Le linvoseltamab devrait être métabolisé en petits peptides par les voies cataboliques.

Élimination

L'élimination du linvoseltamab est médiée par deux processus parallèles, un processus catabolique linéaire non saturable et une voie médiée par la cible non linéaire et saturable.

D'après le modèle de pharmacocinétique de population, le délai d'obtention de la limite inférieure de quantification (LIQ) (0,078 mg/l) après l'administration de la dernière dose de 200 mg toutes les semaines, toutes les deux semaines et toutes les 4 semaines est présenté dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Élimination de la dose recommandée pour le linvoseltamab

Période d'administration	Délai d'atteinte de la LIQ (0,078 mg/l) ^a (semaines)
200 mg par semaine	20,1 [5,86, 40,3]
200 mg toutes les deux semaines	18,9 [5,43, 40,3]
200 mg toutes les 4 semaines	15,6 [5,15, 36,4]
^a Les valeurs sont des médianes [5e et 95e percentile]	

Populations particulières

Les résultats des analyses de pharmacocinétique de population n'indiquent aucune différence cliniquement pertinente au niveau de l'exposition (telle que C_{min} , ASC τ) au linvoseltamab en fonction de l'âge (37 à 91 ans ; N = 282), du sexe et de l'origine ethnique [Caucasienne (N = 205), Asiatique (N = 18) ou Noire (N = 44)].

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle du linvoseltamab n'a été menée chez des patients insuffisants rénaux.

Les résultats des analyses de pharmacocinétique de population n'indiquent aucune différence cliniquement pertinente au niveau de l'exposition au linvoseltamab entre les patients ayant une fonction rénale normale (N = 78 ; ClCr \geq 90 ml/min) et ceux présentant une insuffisance rénale légère (N = 116 ; ClCr \geq 60 à < 90 ml/min), modérée (N = 76 ; ClCr \geq 30 à < 60 ml/min) et sévère (N = 11 ; ClCr \geq 15 à < 30 ml/min).

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle du linvoseltamab n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Les résultats des analyses de pharmacocinétique de population n'indiquent aucune différence cliniquement pertinente au niveau de l'exposition au linvoseltamab entre les patients présentant une fonction hépatique normale (N = 255) et ceux atteints d'insuffisance hépatique légère (N = 27 ; taux de bilirubine totale > LSN à $1,5 \times$ LSN ou taux d'ASAT > LSN). Les effets d'une insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine totale > $1,5$ à $3 \times$ LSN, taux d'ASAT quelconque) et sévère (taux de bilirubine totale > 3 à $10 \times$ LSN, taux d'ASAT quelconque) sur la PK du linvoseltamab ne sont pas connus.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude de carcinogénicité ou de génotoxicité n'a été menée avec le linvoseltamab.

Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer les effets potentiels du linvoseltamab sur la fertilité.

Aucune étude de toxicité sur le développement chez l'animal n'a été menée avec le linvoseltamab. On sait que les IgG humaines traversent le placenta ; par conséquent, le linvoseltamab a le potentiel d'être transmis de la mère au fœtus en développement. D'après son mécanisme d'action, le linvoseltamab peut provoquer une lymphopénie touchant les lymphocytes B et les plasmocytes fœtaux qui peut être nocive pour le fœtus, et un SRC transitoire qui peut être nocif pour le maintien de la grossesse.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Saccharose
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

30 mois

Solution pour perfusion

Une fois préparée, administrer immédiatement la solution diluée. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour la solution pour perfusion diluée comme suit :

- Jusqu'à 8 heures à température ambiante (20 à 25 °C) entre la préparation et le début de la perfusion.
- Jusqu'à 48 heures au réfrigérateur entre 2 et 8 °C entre la préparation et le début de la perfusion.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Conserver la solution pour perfusion à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 mg de solution à diluer pour perfusion

2,5 ml de solution à diluer dans un flacon en verre transparent de type 1 de 5 ml muni d'un bouchon gris en chlorobutyle avec revêtement et d'un capuchon étanche en aluminium de 20 mm avec opercule blanc.

Boîte d'un flacon.

200 mg de solution à diluer pour perfusion

10 ml de solution à diluer dans un flacon en verre transparent de type 1 de 20 ml muni d'un bouchon gris en chlorobutyle avec revêtement et d'un capuchon étanche en aluminium de 20 mm avec opercule bleu.

Boîte d'un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions pour la dilution

Utiliser une technique aseptique pour préparer LYNOZYFIC. Chaque flacon est à usage unique uniquement. Jeter toute solution non utilisée restant dans le flacon.

Ne pas secouer le flacon.

Avant l'administration, inspecter à l'œil nu pour vérifier l'absence de particules et de décoloration. LYNOZYFIC est un liquide limpide à légèrement opalescent, incolore à jaune pâle, essentiellement exempt de particules visibles. Jeter le flacon si la solution est trouble, décolorée ou contient des particules.

Prélever la dose souhaitée dans le flacon de LYNOZYFIC conformément au Tableau 12 et la transférer dans une poche pour perfusion intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). LYNOZYFIC est compatible avec les poches de perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) sans di-éthylhexylphthalate (non-DEHP), en polyoléfine (PO) ou en éthylacétate de vinyle (EVA). Mélanger la solution diluée en retournant délicatement la poche. Ne pas agiter la solution.

Tableau 12 : Volumes de LYNOZYFIC à ajouter à la poche de perfusion

Dose de LYNOZYFIC (mg)	Quantité de LYNOZYFIC par flacon (mg)	Concentration du flacon (mg/ml)	Nombre de flacons nécessaires	Volume total de LYNOZYFIC pour préparer la dose (ml)	Volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), poche de perfusion USP (PVC ou PO) (ml)
5	5	2	1	2,5	50 ou 100
25	5	2	5	12,5	50 ou 100
200	200	20	1	10	50 ou 100
Dose modifiée en raison d'un événement indésirable^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Pour obtenir des instructions sur le moment d'utilisation de la dose modifiée, consulter les Tableaux 3, 4 et 5.					

Pour les conditions de conservation de la solution pour perfusion, voir rubrique 6.3.

Après dilution de LYNOZYFIC selon les instructions, administrer de la manière suivante :

- Connecter la poche de perfusion IV préparée contenant la solution finale de LYNOZYFIC à la tubulure IV en PVC, en PVC recouvert de polyéthylène (PE) ou en polyuréthane (PU). Il est recommandé d'utiliser un filtre en polyéthersulfone (PES) de 0,2 à 5 microns.
- Amorcer avec LYNOZYFIC jusqu'à l'extrémité de la tubulure IV.
- Ne pas mélanger LYNOZYFIC avec d'autres médicaments et ne pas administrer simultanément d'autres médicaments par la même ligne intraveineuse.
- À la fin de la perfusion de LYNOZYFIC, rincer la ligne de perfusion avec un volume adéquat de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour s'assurer que tout le contenu de la poche de perfusion est administré.
- La durée totale de la perfusion doit inclure le rinçage de la ligne de perfusion.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 avril 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144, États-Unis
États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park, Ballycummin
Limerick
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veillera à ce que, dans chaque État membre où LYNOZYFIC est commercialisé, tous les patients/aidants qui sont censés utiliser LYNOZYFIC aient accès à/reçoivent la carte patient qui donnera des informations et expliquera aux patients les risques du syndrome de relargage des cytokines (SRC) et du syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS). La carte patient comprend également un message d'avertissement destiné aux professionnels de santé traitant le patient, indiquant que ce dernier reçoit LYNOZYFIC, qui peut provoquer un SRC ou un ICANS.

La carte patient contiendra les messages clés suivants :

- Une description des principaux signes et symptômes du SRC et de l'ICANS
- Une description du moment où il convient de consulter en urgence un médecin ou de demander une aide médicale d'urgence, en cas d'apparition de signes et de symptômes de SRC ou d'ICANS
- Un rappel indiquant que pour la première dose du traitement d'escalade de dose de LYNOZYFIC, tous les patients doivent rester, en compagnie d'un aidant, à proximité immédiate du centre de traitement qualifié pendant 24 heures après la fin de la perfusion.
- Un rappel indiquant que pour la deuxième dose du traitement d'escalade de dose de LYNOZYFIC ou toute dose ultérieure, le médecin traitant informera le patient s'il estime nécessaire qu'il reste, en compagnie d'un aidant, à proximité immédiate du centre de traitement qualifié pendant 24 heures après la fin de la perfusion.
- Coordonnées du médecin prescripteur

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de mieux caractériser la durée de réponse et la sécurité d'emploi à long terme chez les patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins 3 traitements antérieurs, dont un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps anti-CD38, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le rapport final de l'étude R5458-ONC-1826, une étude de phase 1/2, en ouvert, première étude chez l'homme portant sur le linvoseltamab en monothérapie chez des participants atteints de MMRR.	Janvier 2027
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du linvoseltamab indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins 3 traitements antérieurs, dont un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et ayant présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement ; le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra les résultats de l'étude R5458-ONC-2245, une étude de phase 3 en ouvert, randomisée, contrôlée contre substance active, conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du linvoseltamab en monothérapie par rapport à l'association élotuzumab, pomalidomide et dexaméthasone (EPd) chez des participants atteints de MMRR ayant reçu 1 à 4 lignes de traitement antérieures, dont un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide.	Juin 2027

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

LYNOZYFIC 5 mg, solution à diluer pour perfusion
linvoseltamab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 5 mg de linvoseltamab dans 2,5 ml à une concentration de 2 mg/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, saccharose, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
5 mg/2,5 ml
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Exclusivement à usage unique
Lire la notice avant utilisation.
Perfusion intraveineuse après dilution
Ne pas secouer le flacon.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1917/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

LYNOZYFIC 5 mg, solution à diluer pour perfusion
linvoseltamab
Voie IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 mg/2,5 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

LYNOZYFIC 200 mg, solution à diluer pour perfusion
linvoseltamab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 200 mg de linvoseltamab dans 10 ml à une concentration de 20 mg/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, saccharose, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
200 mg/10 ml
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Exclusivement à usage unique
Lire la notice avant utilisation.
Perfusion intraveineuse après dilution
Ne pas secouer le flacon.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1917/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

LYNOZYFIC 200 mg, solution à diluer pour perfusion
linvoseltamab
Voie IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

200 mg/10 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

LYNOZYFIC 5 mg, solution à diluer pour perfusion **LYNOZYFIC 200 mg, solution à diluer pour perfusion** linvoseltamab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que LYNOZYFIC et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir LYNOZYFIC
3. Comment LYNOZYFIC est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver LYNOZYFIC
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que LYNOZYFIC et dans quel cas est-il utilisé

LYNOZYFIC est un médicament anticancéreux qui contient la substance active, le linvoseltamab.

Le linvoseltamab est utilisé chez l'adulte pour traiter un type de cancer de la moelle osseuse appelé myélome multiple. Le linvoseltamab est utilisé seul chez les patients qui ont reçu au moins trois traitements antérieurs pour leur cancer, dont un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont le cancer s'est aggravé depuis l'administration du dernier traitement.

La substance active de LYNOZYFIC, le linvoseltamab, est un anticorps monoclonal bispécifique. Il s'agit d'un type de protéine conçu pour reconnaître et se fixer à deux cibles dans l'organisme : l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA) à la surface du myélome multiple, les cellules cancéreuses et CD3 à la surface des lymphocytes T (des cellules du système immunitaire). En se fixant à ces protéines cibles, le linvoseltamab réunit les cellules cancéreuses et les lymphocytes T. Cela active les lymphocytes T qui tuent ensuite les cellules cancéreuses du myélome multiple.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir LYNOZYFIC

Ne prenez jamais LYNOZYFIC :

- si vous êtes allergique au linvoseltamab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous n'êtes pas sûr d'être allergique, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de prendre LYNOZYFIC.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir LYNOZYFIC si :

- vous avez eu des convulsions au cours des 12 derniers mois car LYNOZYFIC peut provoquer des effets indésirables neurologiques.

Analyses et contrôles

Avant de prendre LYNOZYFIC :

- votre médecin vérifiera la présence de signes d'infection dans votre sang. Si vous avez une infection, elle sera traitée avant que vous ne commenciez LYNOZYFIC.
- Votre médecin vérifiera également si vous êtes enceinte ou si vous allaitez (voir « Grossesse et allaitement » dans la rubrique 2).

Pendant le traitement par LYNOZYFIC,

vous médecin vous surveillera pour déceler d'éventuels effets indésirables. Votre médecin vérifiera régulièrement votre numération sanguine, car le nombre de cellules sanguines et d'autres composants du sang peut diminuer.

Recherche des effets indésirables graves

- Le traitement par LYNOZYFIC peut provoquer un syndrome de relargage des cytokines (SRC). Le SRC est une réaction immunitaire qui peut être grave voire menacer le pronostic vital. Demandez immédiatement un traitement médical si vous développez des symptômes du SRC dont notamment : de la fièvre, des frissons, des difficultés à respirer, des battements cardiaques rapides ou une sensation d'étourdissement ou de vertige.
- Le traitement par LYNOZYFIC peut provoquer une réaction immunitaire grave appelée syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS). Consultez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes d'ICANS, dont notamment : difficultés à parler, à écrire ou à comprendre des choses, sensation de confusion ou baisse de la vigilance ou de la conscience, sensation de désorientation ou convulsions.

En raison de la possibilité de développer un ICANS avec le LYNOZYFIC, vous ne pouvez pas conduire ni utiliser d'équipement lourd pendant 24 heures après avoir reçu un traitement par les première et deuxième doses de LYNOZYFIC ou si vous présentez tout symptôme tel qu'une sensation de fatigue, de vertige ou de confusion pendant que vous recevez un traitement par LYNOZYFIC.

- Le traitement par LYNOZYFIC peut provoquer des infections graves, pouvant engager le pronostic vital ou mortelles, dont une infection rare mais grave du cerveau, appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Contactez immédiatement votre médecin si vous développez les symptômes d'une infection, dont notamment : fièvre, frissons, fatigue, toux, essoufflement, respiration rapide, pouls rapide, maladresse, faiblesse, difficultés à marcher, variations de la vision, perte de mémoire, ou difficultés à parler ou à réfléchir.
- Le traitement par LYNOZYFIC peut provoquer une hypogammaglobulinémie, une affection dans laquelle l'organisme ne produit pas suffisamment d'immunoglobulines (appelées également anticorps), qui sont importantes pour lutter contre les infections.
- Le traitement par LYNOZYFIC peut provoquer une neutropénie (de faibles taux de neutrophiles, un type de globule blanc), ce qui peut augmenter votre risque d'infection, et une neutropénie fébrile (de faibles taux de neutrophiles, accompagnés de fièvre).

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des effets indésirables énumérés ci-dessus pendant le traitement par LYNOZYFIC – voir « Effets indésirables graves » à la rubrique 4 pour obtenir plus d'informations. Vous recevrez également une carte du patient, qui comprend des informations sur les effets indésirables de SRC et d'ICANS, qui peuvent survenir avec LYNOZYFIC, et explique comment les reconnaître. Vous devez porter à tout moment votre carte du patient sur vous et la présenter à tout professionnel de santé qui vous fournit un traitement.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas LYNOZYFIC aux enfants ou adolescents de moins de 18 ans. En effet, LYNOZYFIC n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et LYNOZYFIC

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela comprend les médicaments que vous pouvez obtenir sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.

Adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de prendre LYNOZYFIC si vous avez récemment été vacciné(e) ou si vous allez l'être.

Vous pouvez recevoir des vaccins vivants plus de quatre semaines avant votre première dose de LYNOZYFIC et dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement par LYNOZYFIC. Votre médecin vérifiera si vous pouvez recevoir un vaccin vivant après l'arrêt du traitement.

Grossesse et allaitement

L'effet de LYNOZYFIC sur un enfant à naître est inconnu ou on ne sait pas s'il est excrété dans le lait maternel. Informez votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir LYNOZYFIC si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Votre médecin pourrait également effectuer un test de grossesse avant de vous administrer LYNOZYFIC.

Contraception

Si vous êtes susceptible d'être enceinte, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 5 mois après l'arrêt du traitement par LYNOZYFIC.

Grossesse

LYNOZYFIC n'est pas recommandé pendant la grossesse, ni chez les femmes susceptibles de débuter une grossesse et qui n'utilisent pas de contraception. Ce médicament pourrait nuire à un enfant à naître s'il est utilisé pendant la grossesse. Si vous débutez une grossesse pendant le traitement par ce médicament, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Allaitement

Vous ne devriez pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins 5 mois après votre dernier traitement par LYNOZYFIC. En effet, on ne sait pas si LYNOZYFIC est excrété dans le lait maternel et si cela pourrait affecter le bébé.

Conduite de véhicules et utilisation d'outils ou de machines

LYNOZYFIC a une influence majeure sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Ne conduisez pas, n'utilisez pas d'outils, n'utilisez pas de machines lourdes et ne faites pas de choses qui pourraient vous mettre en danger :

- pendant 24 heures après avoir reçu vos première et deuxième doses de LYNOZYFIC, ou
- si vous présentez de nouveaux symptômes tels que des vertiges ou de la confusion à tout moment pendant le traitement par LYNOZYFIC (voir « Effets indésirables possibles » dans la rubrique 2), ou
- si votre médecin vous le demande.

LYNOZYFIC contient du polysorbate 80

Le flacon de 5 mg de linvoseltamab contient 2,5 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 2,5 ml, ce qui équivaut à 1 mg/ml.

Le flacon de 200 mg de linvoseltamab contient 10 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 10 ml, ce qui équivaut à 1 mg/ml.

Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous souffrez d'allergies connues.

3. Comment LYNOZYFIC est administré

LYNOZYFIC vous sera administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement du myélome multiple. Suivez le calendrier de traitement qui vous a été expliqué par votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Lorsque LYNOZYFIC est administré

Ce médicament est d'abord administré à des doses plus faibles, appelées doses thérapeutiques de l'escalade de dose, avant que vous ne receviez les doses thérapeutiques complètes.

- Le jour 1 de la semaine 1, vous recevrez la première dose thérapeutique de l'escalade de dose de 5 mg
- Le jour 1 de la semaine 2, vous recevrez la deuxième dose thérapeutique de l'escalade de dose de 25 mg
- Le jour 1 de la semaine 3, vous recevrez la première dose thérapeutique complète de 200 mg

Vous recevrez ensuite des « doses thérapeutiques complètes » de 200 mg

- une fois par semaine pendant 10 doses (semaine 4 à semaine 13)
- puis toutes les deux semaines (semaine 14 à semaine 24)

Si vous continuez à recevoir des bénéfices de LYNOZYFIC après au moins 17 doses thérapeutiques, votre médecin décidera si vous continuerez à recevoir des doses thérapeutiques complètes de LYNOZYFIC

- toutes les 2 semaines, ou
- toutes les 4 semaines (si votre réponse au traitement est très bonne).

Votre médecin pourra poursuivre votre traitement aussi longtemps que vous continuerez à répondre à LYNOZYFIC ou tant que les effets indésirables ne sont pas trop sévères. Votre médecin pourra modifier votre dose ou le moment auquel vous recevez LYNOZYFIC si vous présentez certains effets indésirables.

Comment LYNOZYFIC est-il administré et surveillé

LYNOZYFIC est administré dans une veine, sous forme de goutte-à-goutte (perfusion intraveineuse). Votre médecin ajustera la durée nécessaire de la perfusion en fonction de votre réponse au traitement.

- La dose thérapeutique 1 de l'escalade de dose, la dose thérapeutique 2 de l'escalade de dose et la première dose thérapeutique complète seront administrées sur 4 heures.
- Vous devez être surveillé(e) pour déceler d'éventuels effets indésirables pendant l'administration et pendant 24 heures après la première perfusion.
 - Il s'agit de surveiller tout signe ou symptôme de CRS, de « réactions liées à la perfusion » (RLP) ou d'ICANS (voir rubrique « Recherche d'effets indésirables graves » dans la rubrique 2).
- Si vous avez présenté un SRC, un ICANS ou tout autre effet indésirable modéré ou sévère après l'administration de la première dose, vous devez être surveillé(e) pendant 24 heures après la deuxième dose.
- Vous devez prévoir de rester à proximité du lieu où vous avez reçu votre traitement accompagné(e) d'un aidant pendant la période de surveillance de 24 heures.

- Si vous ne présentez pas d'effets indésirables après l'administration des doses thérapeutiques de l'escalade de dose et de la première « dose thérapeutique complète », votre médecin pourra vous administrer la perfusion suivante sur 1 heure. Si elle est tolérée, votre médecin pourra alors administrer vos autres perfusions sur une durée de 30 minutes.

Autres médicaments administrés avant le traitement par LYNOZYFIC

Vous recevrez d'autres médicaments avant chacune de vos quatre premières doses de LYNOZYFIC. Ceux-ci permettent de réduire le risque d'effets indésirables, tels que le syndrome de relargage des cytokines ou les réactions liées à la perfusion. Ils peuvent inclure des médicaments pour réduire le risque :

- de réaction allergique (antihistaminiques)
- d'inflammation (corticoïdes)
- de fièvre (comme le paracétamol)

Vous pourrez également recevoir ces médicaments pour des doses ultérieures de LYNOZYFIC en fonction des effets indésirables que vous présentez.

Vous recevrez probablement d'autres médicaments afin de réduire le risque de contracter une infection et/ou en fonction des effets indésirables que vous présentez ou de vos antécédents médicaux.

Si vous avez reçu plus de LYNOZYFIC que vous n'auriez dû

Ce médicament sera administré par votre médecin ou votre infirmier/ère, et il est peu probable que vous en receviez trop. Dans le cas où vous receviez une dose trop élevée (surdosage), votre médecin vous examinera pour détecter d'éventuels effets indésirables.

Si vous oubliez votre rendez-vous pour recevoir LYNOZYFIC

Il est très important de vous présenter à tous vos rendez-vous. Si vous manquez un rendez-vous, prenez-en un autre dès que possible.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Si vous arrêtez de recevoir LYNOZYFIC

N'arrêtez pas le traitement par LYNOZYFIC à moins que vous n'en ayez discuté avec votre médecin, car l'arrêt de votre traitement pourrait entraîner une aggravation de votre affection.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants, qui peuvent être sévères voire fatals dans de rares cas, s'ils ne sont pas correctement traités à temps.

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- syndrome de relargage des cytokines (SRC) qui peut inclure fièvre, sensation d'étourdissement ou de vertige, frissons, difficultés respiratoires ou accélération du rythme cardiaque
- infection pulmonaire (pneumonie) avec des symptômes tels que toux, fièvre, difficultés respiratoires ou douleur thoracique
- infection à la COVID-19, avec des symptômes tels que fièvre, frissons, toux, difficultés respiratoires, maux de gorge, fatigue, ou perte récente du goût ou de l'odorat

- infection des voies urinaires, avec des symptômes tels que fièvre, frissons, douleur ou sensation de brûlure à la miction, envie plus fréquente d'uriner ou douleur dorsale
- faibles taux d'anticorps appelés « immunoglobulines » dans le sang (hypogammaglobulinémie), ce qui favorise les infections
- faibles taux d'un type de globules blancs (neutropénie), ce qui peut augmenter la probabilité de contracter des infections, observés dans les analyses de sang

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Réactions liées à la perfusion (RLP), qui peuvent inclure fièvre, sensation de vertige ou d'étourdissement, frissons, difficultés à respirer ou battements cardiaques rapides
- signes d'une réaction immunitaire grave appelée « syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité » (ICANS) - certains des signes sont :
 - difficultés à parler, écrire ou comprendre des choses
 - sensation de confusion ou baisse de la vigilance ou de la conscience
 - sensation de désorientation
 - convulsions
- faible nombre d'un type de globules blancs associé à de la fièvre (neutropénie fébrile)
- infection sévère dans l'ensemble de l'organisme (sepsis)
- infection au CMV (peut provoquer des infections graves du sang et des tissus)

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Les symptômes de la LEMP peuvent inclure maladresse, faiblesse, difficulté à marcher, variations de la vision, perte de mémoire, ou difficulté à parler ou à réfléchir.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves énumérés ci-dessus.

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables sont énumérés ci-dessous. Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un de ces effets indésirables.

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- infection du nez, des sinus ou de la gorge (infection des voies aériennes supérieures)
- faible taux de plaquettes dans le sang (thrombopénie) pouvant vous rendre plus susceptible de présenter des ecchymoses (bleus) ou de saigner
- faible taux de globules rouges (anémie)
- faible nombre de globules blancs (lymphopénie)
- perte d'appétit
- augmentation du taux d'acide urique dans le sang
- faible taux de phosphates (hypophosphatémie)
- troubles du sommeil (insomnie)
- modification de la fonction cérébrale (encéphalopathie)
- douleur ou courbatures
- douleurs
- faiblesse musculaire ou modifications des mouvements musculaires
- maux de tête
- tension artérielle élevée (hypertension)
- toux
- essoufflement (dyspnée)
- congestion nasale
- diarrhée
- constipation
- sensation de malaise (nausées)
- vomissements

- éruption cutanée
- gonflement des mains, des chevilles ou des pieds (œdème)
- fièvre
- sensation de fatigue intense (épuisement)
- frissons
- augmentation des taux de créatinine dans le sang
- perte de poids

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- augmentation du taux d'enzymes hépatiques appelées transaminases dans le sang

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver LYNOZYFIC

LYNOZYFIC sera conservé à l'hôpital ou à la clinique par votre médecin.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacon non ouvert

- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Ne pas congeler.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Solution pour perfusion

Une fois préparée, administrer immédiatement la solution diluée. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour la solution pour perfusion diluée comme suit :

- Jusqu'à 8 heures à température ambiante (20 à 25 °C) entre la préparation et le début de la perfusion.
- Jusqu'à 48 heures au réfrigérateur entre 2 et 8 °C entre la préparation et le début de la perfusion.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Conserver la solution pour perfusion à l'abri de la lumière.

Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

La substance active est le linvoseltamab.

- Chaque flacon contient 5 mg de linvoseltamab dans 2,5 ml (2 mg/ml).
- Chaque flacon contient 200 mg de linvoseltamab dans 10 ml (20 mg/ml).

Les autres composants sont l'histidine, le chlorhydrate d'histidine monohydraté, le saccharose, le polysorbate 80 et l'eau pour préparations injectables (voir « LYNOZYFIC contient du polysorbate 80 » à la rubrique 2).

Comment se présente LYNOZYFIC et contenu de l'emballage extérieur

LYNOZYFIC, solution à diluer pour perfusion est fourni sous la forme d'un liquide limpide à légèrement opalescent, incolore à jaune pâle, essentiellement exempt de particules visibles, dans un flacon en verre.

LYNOZYFIC est fourni en deux dosages (5 mg et 200 mg). Chaque boîte de LYNOZYFIC contient un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27
Irlande

Fabricant

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park, Ballycummin
Limerick
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

Lietuva

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8 800 33598

България

Regeneron Ireland DAC
Тел.: 008002100419

Luxembourg/Luxemburg

Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Česká republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 050 148

Magyarország

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 06-809-93029

Danmark

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Malta

Regeneron Ireland DAC
Tel: 80065169

Deutschland

Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Nederland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Eesti

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 00800 44146336

España

Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

France

Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800 787 074

Ireland

Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Ísland

Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia

Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος

Regeneron Ireland DAC
Τηλ: 800 925 47

Latvija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 8000 5874

Norge

Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich

Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska

Regeneron Ireland DAC
Tel.: 800 080 691

Portugal

Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 400670

Slovenija

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 83155

Slovenská republika

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 123 255

Suomi/Finland

Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Sverige

Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :
Des procédures de manipulation et d'élimination correctes des médicaments anticancéreux doivent être envisagées.

Instructions pour la dilution

Utiliser une technique aseptique pour préparer LYNOZYFIC. Chaque flacon est à usage unique uniquement. Jeter toute solution non utilisée restant dans le flacon.

Ne pas secouer le flacon.

Avant l'administration, inspecter à l'œil nu pour vérifier l'absence de particules et de décoloration. LYNOZYFIC est un liquide limpide à légèrement opalescent, incolore à jaune pâle, essentiellement exempt de particules visibles. Jeter le flacon si la solution est trouble, décolorée ou contient des particules.

Prélever la dose souhaitée dans le flacon de LYNOZYFIC conformément au Tableau 1 et la transférer dans une poche pour perfusion intraveineuse contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). LYNOZYFIC est compatible avec les poches de perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) sans di-éthylhexylphthalate (non-DEHP), en polyoléfine (PO) ou en éthylacétate de vinyle (EVA). Mélanger la solution diluée en retournant délicatement la poche. Ne pas agiter la solution.

Tableau 1 : Volumes de LYNOZYFIC à ajouter à la poche de perfusion

Dose de LYNOZYFIC (mg)	Quantité de LYNOZYFIC par flacon (mg)	Concentration du flacon (mg/ml)	Nombre de flacons nécessaires	Volume total de LYNOZYFIC pour préparer la dose (ml)	Volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), poche de perfusion USP (PVC ou PO) (ml)
5	5	2	1	2,5	50 ou 100
25	5	2	5	12,5	50 ou 100
200	200	20	1	10	50 ou 100
Dose modifiée en raison d'un événement indésirable^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Pour obtenir des instructions sur le moment de l'utilisation de la dose modifiée, consultez le Tableau 3, le Tableau 4 et le Tableau 5 du RCP.					

Après dilution de LYNOZYFIC selon les instructions, administrer de la manière suivante :

- Connecter la poche de perfusion IV préparée contenant la solution finale de LYNOZYFIC à la tubulure IV en PVC, en PVC recouvert de polyéthylène (PE) ou en polyuréthane (PU). Il est recommandé d'utiliser un filtre en polyéthersulfone (PES) de 0,2 à 5 microns.
- Amorcer avec LYNOZYFIC jusqu'à l'extrémité de la tubulure IV.
- Ne pas mélanger LYNOZYFIC avec d'autres médicaments et ne pas administrer simultanément d'autres médicaments par la même ligne intraveineuse.
- À la fin de la perfusion de LYNOZYFIC, rincer la ligne de perfusion avec un volume adéquat de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour s'assurer que tout le contenu de la poche de perfusion est administré.
- La durée totale de la perfusion doit inclure le rinçage de la ligne de perfusion.

Une fois préparée, administrer immédiatement la solution diluée. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour la solution pour perfusion diluée comme suit :

- Jusqu'à 8 heures à température ambiante (20 à 25 °C) entre la préparation et le début de la perfusion.

- Jusqu'à 48 heures au réfrigérateur entre 2 et 8 °C entre la préparation et le début de la perfusion.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Conserver la solution pour perfusion à l'abri de la lumière.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.