

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LYNOZYFIC 5 mg concentrato per soluzione per infusione
LYNOZYFIC 200 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LYNOZYFIC 5 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 5 mg di livoseltamab in 2,5 ml a una concentrazione di 2 mg/ml.

LYNOZYFIC 200 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 200 mg di livoseltamab in 10 ml a una concentrazione di 20 mg/ml.

Livoseltamab è un anticorpo bispecifico basato su immunoglobuline (Ig)G4 umane ricombinanti, prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in una coltura di cellule ovariche di criceto cinese (CHO) in sospensione.

Eccipiente con effetti noti

Il flaconcino da 5 mg di livoseltamab contiene 2,5 mg di polisorbato 80 in ogni flaconcino da 2,5 ml, equivalente a 1 mg/ml.

Il flaconcino da 200 mg di livoseltamab contiene 10 mg di polisorbato 80 in ogni flaconcino da 10 ml, equivalente a 1 mg/ml.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Liquido da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido essenzialmente privo di particelle visibili con un pH di 6,0 e osmolarità di circa 358 mmol/l (2 mg/ml) e circa 372 mmol/l (20 mg/ml).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LYNOZYFIC in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario, che abbiano ricevuto almeno 3 terapie precedenti, tra cui un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulante e un anticorpo monoclonale anti-CD38, e che abbiano dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da medici esperti nel trattamento del mieloma multiplo.

LYNOZYFIC deve essere somministrato da un operatore sanitario con accesso immediato alle apparecchiature di emergenza e adeguato supporto medico per gestire reazioni gravi come la sindrome da rilascio di citochine (CRS), le reazioni correlate all'infusione (IRR) o la sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS), qualora si verificano (vedere paragrafo 4.4).

Prima di iniziare il trattamento, deve essere eseguito un emocromo completo. Deve essere esclusa qualsiasi infezione attiva (vedere paragrafo 4.4). Deve essere inoltre esclusa la gravidanza nelle donne in età fertile (vedere paragrafo 4.6).

Posologia

Terapia di premedicazione

I medicinali di premedicazione nella Tabella 1 devono essere somministrati per ridurre il rischio di CRS e/o IRR (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). I medicinali di premedicazione devono essere somministrati fin quando due dosi complete sono tollerate senza l'insorgenza di CRS e/o IRR.

Tabella 1: Medicinali pre-trattamento

Dose	Medicinali di premedicazione	Somministrazione in relazione all'infusione di LYNOZYFIC
Somministrazione incrementale (inclusa la 1^a dose da 200 mg)	40 mg di desametasone EV	Da 1 a 3 ore prima dell'infusione
	Antistaminico (per es., difenidramina 25 mg per via orale o EV)	Da 30 a 60 minuti prima dell'infusione
	Paracetamolo (per es., da 500 a 1 000 mg per via orale)	Da 30 a 60 minuti prima dell'infusione
2^a dose da 200 mg	Desametasone	Da 1 a 3 ore prima dell'infusione
	40 mg di desametasone EV in pazienti che hanno manifestato CRS e/o IRR con precedente infusione	
	10 mg di desametasone EV in pazienti che non hanno manifestato CRS e/o IRR con precedente infusione	
	Antistaminico (per es., difenidramina 25 mg per via orale o EV)	Da 30 a 60 minuti prima dell'infusione
	Paracetamolo (per es., da 500 a 1 000 mg per via orale)	Da 30 a 60 minuti prima dell'infusione
Dosi successive da 200 mg	<ul style="list-style-type: none">• Se il paziente ha manifestato CRS e/o IRR con la precedente infusione, ripetere i medicinali di premedicazione come descritto sopra per la 2^a dose da 200 mg.• Una volta che la dose da 200 mg è tollerata senza CRS e/o IRR:<ul style="list-style-type: none">○ Se il paziente ha ricevuto 40 mg di desametasone EV con la precedente infusione, ridurre a 10 mg di desametasone EV e continuare gli altri medicinali di premedicazione come descritto sopra	

Dose	Medicinali di premedicazione	Somministrazione in relazione all'infusione di LYNOZYFIC
	○	Se il paziente ha ricevuto 10 mg di desametasone EV con la precedente infusione, interrompere tutti i medicinali di premedicazione.

Terapia di profilassi

Il trattamento di profilassi per la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PJP) e i virus herpes simplex e zoster è raccomandato per tutti i pazienti secondo le linee guida istituzionali locali. Antimicrobici e antivirali di profilassi, compresa la profilassi contro l'infezione da citomegalovirus (CMV), devono essere presi in considerazione in base alle linee guida istituzionali locali (vedere paragrafo 4.4).

Posologia raccomandata

Le dosi incrementali del trattamento, la dose completa del trattamento e la frequenza del trattamento raccomandate sono presentate nella Tabella 2. Ogni dose deve essere somministrata solo se quella precedente è stata tollerata. Per le dosi non tollerate, fare riferimento alla Tabella 3, Tabella 4 e Tabella 5.

Tutti i pazienti devono essere monitorati per la presenza di eventuali segni e sintomi di potenziali CRS, IRR e ICANS durante la somministrazione e per 24 ore dopo la fine dell'infusione della prima dose incrementale del trattamento. I pazienti devono essere istruiti a rimanere insieme ad un caregiver nelle immediate vicinanze del centro di trattamento qualificato per 24 ore dopo la prima dose incrementale del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti che hanno manifestato CRS, IRR, una reazione avversa neurologica o qualsiasi evento avverso di grado ≥ 2 , con la prima somministrazione della dose incrementale del trattamento devono essere monitorati durante la somministrazione e per 24 ore dopo la somministrazione della seconda dose incrementale del trattamento e devono essere istruiti a rimanere insieme ad un caregiver in prossimità del centro di trattamento qualificato per 24 ore (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 2: Posologia raccomandata

Schema posologico	Giorno ^a	Dose di LYNOZYFIC	
Schema posologico incrementale	Settimana 1 Giorno 1	Dose incrementale 1	5 mg
	Settimana 2 Giorno 1	Dose incrementale 2	25 mg
	Settimana 3 Giorno 1	Prima dose di trattamento completa	200 mg
Schema posologico settimanale	Dalla Settimana 4 alla Settimana 13 per 10 dosi di trattamento	Dosi di trattamento complete	200 mg
Schema posologico ogni 2 settimane	Settimana 14 e successivamente ogni 2 settimane	Dosi di trattamento complete	200 mg
I pazienti che hanno ricevuto almeno 17 dosi da 200 mg e abbiano ottenuto alla Settimana 24^b o successivamente una risposta confermata di livello pari o superiore ad una risposta parziale molto buona (VGPR) secondo i criteri del gruppo di lavoro internazionale per il mieloma (IMWG)			
Schema posologico ogni 4 settimane	Alla Settimana 24 o successiva e in seguito ogni 4 settimane	Dosi di trattamento	200 mg
^a	Le dosi settimanali devono essere distanziate di almeno 5 giorni.		
^b	I pazienti che non hanno ottenuto una VGPR o una risposta superiore alla Settimana 24 devono continuare a ricevere LYNOZYFIC ogni 2 settimane.		

Durata del trattamento

Il trattamento deve essere continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Gestione delle reazioni avverse

La gestione della CRS è descritta nella Tabella 3. La gestione dell'ICANS è descritta nella Tabella 4. Nella Tabella 5 è descritta la gestione di altri eventi avversi.

Sindrome da rilascio di citochine

La CRS deve essere identificata in base alla presentazione clinica (vedere paragrafo 4.4). Valutare e trattare altre cause di febbre, ipossia e ipotensione. Se si sospetta una CRS, sospendere LYNZOZYFIC fino alla sua risoluzione. La CRS deve essere gestita in base alle raccomandazioni riportate nella Tabella 3 e secondo le correnti linee guida per la pratica clinica. Deve essere somministrata una terapia di supporto per la CRS, che può includere la terapia intensiva in caso di CRS grave o potenzialmente letale.

Tabella 3: Raccomandazioni per la gestione della sindrome da rilascio di citochine

Grado^a	Sintomi di esordio	Raccomandazioni
Grado 1	Febbre ≥ 38 °C ^b	<ul style="list-style-type: none">• Sospendere il trattamento fino alla risoluzione della CRS.• Fornire cure di supporto, che possono includere la terapia intensiva.• Prendere in considerazione la terapia con agenti anticitochinici^c e/o corticosteroidi^d.• Quando si riprende il trattamento, fare riferimento alla Tabella 6.
Grado 2	Febbre ≥ 38 °C ^b con: ipotensione responsiva ai liquidi e che non richiede agenti vasopressori e/o ipossia che richiede ossigeno mediante cannula nasale a basso flusso ^e o a flusso libero	<ul style="list-style-type: none">• Sospendere il trattamento fino alla risoluzione della CRS.• Fornire cure di supporto, che possono includere la terapia intensiva.• Se i sintomi non migliorano entro 4 ore, somministrare la terapia con agenti anticitochinici^c.• Nei pazienti con tossicità d'organo, somministrare corticosteroidi^d.• Quando si riprende il trattamento, fare riferimento alla Tabella 6.
Grado 3	Febbre ≥ 38 °C ^b con: ipotensione che richiede un vasopressore (con o senza vasopressina) e/o ipossia che richiede ossigeno ad alto flusso ^e mediante cannula nasale, maschera facciale, maschera non rebreather o maschera di Venturi.	<ul style="list-style-type: none">• Sospendere il trattamento fino alla risoluzione della CRS.• Fornire cure di supporto, che possono includere la terapia intensiva, e che includono la terapia con agenti anticitochinici^c e i corticosteroidi^d.• Quando si riprende il trattamento, fare riferimento alla Tabella 6.• Interrompere definitivamente il trattamento se la CRS di Grado 3 si ripresenta con le infusioni successive.
Grado 4	Febbre ≥ 38 °C ^b con: Ipotensione che richiede vasopressori multipli (esclusa la vasopressina) e/o	<ul style="list-style-type: none">• Interrompere il trattamento in modo permanente.• La CRS deve essere gestita secondo le raccomandazioni del Grado 3.

Grado^a	Sintomi di esordio	Raccomandazioni
	ipossia che richiede ossigeno a pressione positiva (per es., pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP), pressione positiva bilivello delle vie aeree (BiPAP), intubazione e ventilazione meccanica).	
Altro	AST/ALT >5 × ULN (limite superiore della norma) associato a CRS di Grado 3 o inferiore	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento fino alla risoluzione della CRS e fino a raggiungere valori di AST/ALT <3 × ULN (limite superiore della norma), se il valore al basale era normale, o compresi tra 1,5 e 3 volte il valore al basale se il valore al basale era anomalo. • Fornire cure di supporto, che possono includere la terapia intensiva, e monitorare. • Quando si riprende il trattamento, fare riferimento alla Tabella 6.
^a	In base ai criteri di Lee per la classificazione della CRS (Lee et al., 2019).	
^b	Attribuita alla CRS. La febbre può non manifestarsi sempre in concomitanza con ipotensione o ipossia, in quanto può essere mascherata da trattamenti come steroidi, antipiretici o terapia con agenti anticitochinici.	
^c	Può essere presa in considerazione l'infusione di 8 mg/kg di tocilizumab nell'arco di 1 ora, senza superare 800 mg.	
^d	Per es., 20 mg di desametasone al giorno in dosi suddivise o equivalenti.	
^e	Ossigeno a basso flusso definito come ossigeno erogato con una portata <6 l/minuto: ossigeno ad alto flusso definito come ossigeno erogato con una portata ≥6 l/minuto.	

Sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

Le raccomandazioni per la gestione dell'ICANS sono riassunte nella Tabella 4. Al primo segno di sospetta ICANS, sospendere LYNOZYFIC e prendere in considerazione un consulto con il neurologo e altri specialisti per ulteriori valutazioni e gestione. Escludere altre cause dei sintomi neurologici. Fornire una terapia di supporto, che può includere la terapia intensiva per ICANS grave o potenzialmente letale.

Tabella 4: Raccomandazioni per la gestione dell'ICANS

Grado^a	Sintomi di esordio^b	Raccomandazioni
Tutti i gradi	Consultare le informazioni per ogni grado.	<ul style="list-style-type: none"> • Fornire una terapia di supporto, che può includere la terapia intensiva. Gestire secondo le correnti linee guida per la pratica clinica. • Valutare l'uso di medicinali anticonvulsivanti non sedativi per la profilassi delle crisi epilettiche.
Grado 1	Punteggio ICE ^c 7-9, o ridotto livello di coscienza ^d : risveglio spontaneo.	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento fino alla risoluzione dei sintomi neurologici o al ritorno al basale. • Quando si riprende il trattamento, fare riferimento alla Tabella 6.
Grado 2	Punteggio ICE ^c 3-6, o ridotto livello di coscienza ^d : si sveglia al suono della voce.	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento fino alla risoluzione dei sintomi neurologici o al ritorno al basale.

Grado ^a	Sintomi di esordio ^b	Raccomandazioni
		<ul style="list-style-type: none"> • Somministrare desametasone^c 10 mg EV ogni 6 ore. Continuare la somministrazione di desametasone fino alla risoluzione al Grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente. • Quando si riprende il trattamento, fare riferimento alla Tabella 6.
Grado 3	<p>Punteggio ICE^c 0-2,</p> <p>o ridotto livello di coscienza^d: si sveglia solo allo stimolo tattile,</p> <p>o convulsioni, del tipo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • qualsiasi crisi epilettica clinica, focale o generalizzata, che si risolve rapidamente, oppure • crisi non epilettiche all'elettroencefalogramma (EEG) che si risolvono con l'intervento, <p>o aumento della pressione intracranica: edema focale/localizzato al neuroimaging.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento fino alla risoluzione dei sintomi neurologici o al ritorno al basale. • Considerare la valutazione neurologica. • Somministrare desametasone 10 mg EV ogni 6 ore. Continuare la somministrazione di desametasone fino alla risoluzione al Grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente. • Quando si riprende il trattamento, fare riferimento alla Tabella 6. • Interrompere definitivamente il trattamento in caso di ICANS ricorrente di Grado 3.
Grado 4	<p>Punteggio ICE^c 0,</p> <p>o ridotto livello di coscienza^d: o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • il paziente non risvegliabile o necessita di stimoli tattili vigorosi o ripetitivi per svegliarsi, oppure • stupor o coma, <p>o convulsioni, del tipo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • crisi epilettica prolungata potenzialmente letale (>5 minuti), oppure • crisi epilettiche cliniche o elettriche ripetitive, , senza ritorno al valore basale tra una e l'altra, <p>o segni motori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • debolezza motoria focale profonda come emiparesi o paraparesi, <p>oppure aumento della pressione intracranica/edema cerebrale, con segni/sintomi quali:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebrale diffuso al neuroimaging, oppure • postura decerebrata o decorticata, oppure 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere definitivamente il trattamento. • Considerare la valutazione neurologica. • Somministrare desametasone^c 10 mg EV ogni 6 ore. Continuare la somministrazione di desametasone fino alla risoluzione al Grado 1 o inferiore, quindi ridurre gradualmente.

Grado ^a	Sintomi di esordio ^b	Raccomandazioni
	<ul style="list-style-type: none"> • paralisi del VI nervo cranico, oppure • papilledema, oppure • Triade di Cushing. 	
^a	Basato sulla classificazione dell'ICANS dell'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) del 2019.	
^b	La gestione è determinata dall'evento più grave non attribuibile a qualsiasi altra causa.	
^c	Se il paziente può essere risvegliato ed è in grado di eseguire la valutazione dell'encefalopatia associata a cellule effettrici immunitarie (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE), valutare: Orientamento (orientato riguardo ad anno, mese, città, ospedale=4 punti); Denominazione (capacità di nominare 3 oggetti, per es., indica l'orologio, la penna, il pulsante=3 punti); Esecuzione di comandi (per es., "mi mostri 2 dita" o "chiuda gli occhi e tiri fuori la lingua"=1 punto); Scrittura (capacità di scrivere una frase standard=1 punto); e Attenzione (contare a ritroso da 100 per multipli di dieci=1 punto). Se il paziente non è risvegliabile e non è in grado di eseguire la valutazione ICE (ICANS di grado 4)=0 punti.	
^d	Non attribuibile a nessun'altra causa.	
^e	Tutti i riferimenti alla somministrazione di desametasone si riferiscono a desametasone o ad equivalenti.	

Altre reazioni avverse

Le raccomandazioni per la gestione di altre reazioni avverse sono riassunte nella Tabella 5.

Tabella 5: Raccomandazioni per la gestione di altre reazioni avverse

Reazione avversa	Grado	Raccomandazioni
Reazioni correlate all'infusione (IRR)	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere l'infusione e trattare i sintomi. • Quando i sintomi sono al Grado 1 sono tornati al basale è possibile riprendere il trattamento terminando l'infusione (il tempo di infusione totale non deve superare le 6 ore totali). • Quando si riprende il trattamento, fare riferimento alla Tabella 6.
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere l'infusione e trattare i sintomi. • Il trattamento può essere ripreso quando i sintomi sono al Grado 1 o sono tornati al basale. • Quando si riprende il trattamento, fare riferimento alla Tabella 6. • Interrompere definitivamente il trattamento nel caso in cui la IRR di Grado 3 si ripresenta con le infusioni successive.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere definitivamente il trattamento e curare i sintomi.
Evento avverso neurologico (esclusa l'ICANS)	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento fino alla risoluzione dei sintomi al Grado 1 o al ritorno al basale. • Quando si riprende il trattamento, fare riferimento alla Tabella 6.

Reazione avversa	Grado	Raccomandazioni
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere il trattamento fino al Grado 1 o al ritorno al basale. Quando si riprende il trattamento, fare riferimento alla Tabella 6.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Considerare l'interruzione permanente del trattamento. Se il trattamento non viene interrotto in modo permanente, sospendere le dosi successive del trattamento fino al Grado 1 o al ritorno al basale e fare riferimento alla Tabella 6 per la ripresa del trattamento.
Infezioni	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere il trattamento nei pazienti con infezione attiva fin quando l'infezione non migliora al Grado 1 o inferiore. Quando si riprende il trattamento, fare riferimento alla Tabella 6.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Considerare l'interruzione permanente del trattamento. Se il trattamento non viene interrotto definitivamente, sospendere le dosi di trattamento successive fino al Grado 1 o al ritorno al basale e seguire le raccomandazioni della Tabella 6 per la ripresa della somministrazione.
Altre reazioni avverse non ematologiche	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere il trattamento fino al Grado 1 o al ritorno basale. Quando si riprende il trattamento, fare riferimento alla Tabella 6.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Considerare l'interruzione permanente del trattamento. Se il trattamento non viene interrotto definitivamente, sospendere le dosi di trattamento successive fino al Grado 1 o al ritorno al basale e seguire le raccomandazioni della Tabella 6 per la ripresa della somministrazione.
Reazioni avverse ematologiche	Conta delle piastrine inferiore a 50 000/mcl con sanguinamento OPPURE inferiore a 25 000/mcl	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere il trattamento fino a al ritorno al valore di 25 000/mcl o superiore e nessuna evidenza di sanguinamento. Quando si riprende il trattamento, fare riferimento alla Tabella 6.
	Conta assoluta dei neutrofili inferiore a $1,0 \times 10^9/l$ con infezione di Grado 2 o superiore OPPURE inferiore a $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere il trattamento fino al ritorno al valore di $0,5 \times 10^9/l$ o superiore e l'infezione migliora a Grado 1 o inferiore.

Reazione avversa	Grado	Raccomandazioni
		<ul style="list-style-type: none"> Quando si riprende il trattamento, fare riferimento alla Tabella 6.
	Neutropenia febbrile	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere il trattamento fin quando la conta dei neutrofili sarà superiore a $1,0 \times 10^9/l$ e la febbre non si è risolta. Quando si riprende il trattamento, fare riferimento alla Tabella 6.

Modifiche della dose in base alle reazioni avverse

Per gestire le tossicità correlate a LYNOZYFIC (vedere paragrafo 4.4) potrebbero essere necessari ritardi nella somministrazione della dose. Consultare le Tabelle 3, 4 e 5 per la gestione delle reazioni avverse. Le raccomandazioni per riprendere la terapia con LYNOZYFIC dopo una reazione avversa sono elencate nella Tabella 6.

Quando si riprende la terapia, le dosi devono essere somministrate dopo almeno 5 giorni dalla dose somministrata in precedenza. Le dosi di trattamento con posologia incrementale possono essere ripetute in base al giudizio clinico. Le dosi non devono superare quelle raccomandate nella Tabella 2. Somministrare i medicinali di premedicazione come da Tabella 1. Dopo aver ripreso il trattamento, se la dose somministrata è tollerata, continuare con la dose successiva del regime di somministrazione raccomandato nella Tabella 2.

Tabella 6: Raccomandazioni per riprendere la terapia con LYNOZYFIC dopo una reazione avversa

Ultima dose somministrata	Reazione avversa e grado	Dose per riprendere la terapia alla dose programmata successiva ^a	Ulteriori raccomandazioni per riprendere la terapia ^b
5 mg	Grado 1: CRS e ICANS	Se ≤ 14 giorni dall'ultima dose, somministrare 25 mg	<ul style="list-style-type: none"> Somministrare alla stessa velocità di infusione dalla dose precedente.
		Se > 14 giorni dall'ultima dose, riprendere lo schema posologico a dosi incrementali partendo da 5 mg	
	Grado 2: CRS, IRR o ICANS	Se ≤ 14 giorni dall'ultima dose, somministrare 25 mg	<ul style="list-style-type: none"> In caso di precedente CRS o IRR, quando si riprende il trattamento considerare una riduzione della velocità di infusione fino al 50% (non più di 6 ore in totale). In caso di precedente CRS o ICANS, monitorare per 24 ore
		Se > 14 giorni dall'ultima dose, riprendere lo schema posologico a dosi incrementali partendo da 5 mg	
Grado 3: CRS, IRR o ICANS	Somministrare 2,5 mg	<ul style="list-style-type: none"> In caso di precedente CRS o IRR, quando si riprende il trattamento ridurre la velocità di infusione fino al 50% (non più di 6 ore in totale). Se tollerata, aumentare la velocità durante le infusioni successive.. In caso di precedente CRS o ICANS, il paziente deve essere ricoverato per 24 ore 	
	Grado 3 ricorrente: CRS, IRR o ICANS	Interrompere definitivamente il trattamento	N/D

Ultima dose somministrata	Reazione avversa e grado	Dose per riprendere la terapia alla dose programmata successiva ^a	Ulteriori raccomandazioni per riprendere la terapia ^b
	Grado 4: CRS, IRR o ICANS		
	AST/ALT >5 × ULN associato alla CRS di Grado 2 o inferiore	<p>Livelli di transaminasi che tendono al ritorno ai valori basali entro 7 giorni dall'insorgenza dell'aumento, somministrare 25 mg</p> <p>Livelli di transaminasi che non tendono al ritorno ai valori basali entro 7 giorni dall'insorgenza dell'aumento, somministrare 2,5 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> Per la CRS di Grado 2, quando si riprende il trattamento considerare di ridurre la velocità di infusione fino al 50% (non più di 6 ore in totale).
	Tutte le altre reazioni avverse riportate nella Tabella 5	<p>Se ≤14 giorni dall'ultima dose, somministrare 25 mg</p> <p>Se >14 giorni dall'ultima dose, riprendere lo schema posologico a dosi incrementali partendo da 5 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> Somministrare alla stessa velocità di infusione dalla dose precedente
25 mg	Grado 1: CRS e ICANS	<p>Se ≤14 giorni dall'ultima dose, somministrare 200 mg</p> <p>Se >14 e ≤28 giorni dall'ultima dose, riprendere lo schema posologico a dosi incrementali partendo da 25 mg</p> <p>Se >28 giorni dall'ultima dose, riprendere lo schema posologico a dosi incrementali partendo da 5 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> Somministrare alla stessa velocità di infusione dalla dose precedente
	Grado 2: CRS, IRR o ICANS	<p>Se ≤14 giorni dall'ultima dose, somministrare 200 mg</p> <p>Se >14 e ≤28 giorni dall'ultima dose, riprendere lo schema posologico a dosi incrementali partendo da 25 mg</p> <p>Se >28 giorni dall'ultima dose, riprendere lo schema posologico a dosi incrementali partendo da 5 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> In caso di precedente CRS o IRR, quando si riprende il trattamento considerare una riduzione della velocità di infusione fino al 50% (non più di 6 ore in totale). In caso di precedente CRS o ICANS, monitorare per 24 ore
	Grado 3: CRS, IRR o ICANS	Somministrare 5 mg	<ul style="list-style-type: none"> In caso di precedente CRS o IRR, quando si riprende il trattamento ridurre la velocità di infusione fino al 50% (non più di 6 ore in totale). In caso di precedente CRS o ICANS, il paziente deve essere ricoverato per 24 ore
	Grado 3 ricorrente: CRS, IRR o ICANS	Interrompere definitivamente il trattamento	N/D
	Grado 4: CRS, IRR o ICANS		
	AST/ALT >5 × ULN associato alla CRS di	Livelli di transaminasi che tendono al ritorno ai valori basali entro 7 giorni dall'insorgenza dell'aumento, somministrare 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> Per la CRS di Grado 2, quando si riprende il trattamento considerare di ridurre la

Ultima dose somministrata	Reazione avversa e grado	Dose per riprendere la terapia alla dose programmata successiva ^a	Ulteriori raccomandazioni per riprendere la terapia ^b
	Grado 2 o inferiore	Livelli di transaminasi che non tendono al ritorno ai valori basali entro 7 giorni dall'insorgenza dell'aumento, riprendere lo schema posologico a dosi incrementali partendo da 5 mg	velocità di infusione fino al 50% (non più di 6 ore in totale).
	Tutte le altre reazioni avverse riportate nella Tabella 5	Se ≤14 giorni dall'ultima dose, somministrare 200 mg Se >14 e ≤28 giorni dall'ultima dose, riprendere lo schema posologico a dosi incrementali partendo da 25 mg Se >28 giorni dall'ultima dose, riprendere lo schema posologico a dosi incrementali partendo da 5 mg	<ul style="list-style-type: none"> Somministrare alla stessa velocità di infusione dalla dose precedente
200 mg	Grado 1: CRS e ICANS	Se ≤49 giorni dall'ultima dose, somministrare 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> Somministrare alla stessa velocità di infusione dalla dose precedente
		Se >49 giorni dall'ultima dose, riprendere lo schema posologico a dosi incrementali partendo da 5 mg	
	Grado 2: CRS, IRR o ICANS	Se ≤49 giorni dall'ultima dose, somministrare 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> In caso di precedente CRS o IRR, quando si riprende il trattamento considerare una riduzione della velocità di infusione fino al 50% (non più di 6 ore in totale). In caso di precedente CRS o ICANS, monitorare per 24 ore
		Se >49 giorni dall'ultima dose, riprendere lo schema posologico a dosi incrementali partendo da 5 mg	
	Grado 3: CRS, IRR o ICANS	Se ≤49 giorni dall'ultima dose, somministrare 25 mg	<ul style="list-style-type: none"> In caso di precedente CRS o IRR, quando si riprende il trattamento ridurre la velocità di infusione fino al 50% (non più di 6 ore in totale). In caso di precedente CRS o ICANS, il paziente deve essere ricoverato per 24 ore
		Se >49 giorni dall'ultima dose, riprendere lo schema posologico a dosi incrementali partendo da 5 mg	
	Grado 3 ricorrente: CRS, IRR o ICANS	Interrompere definitivamente il trattamento	N/D
	Grado 4: CRS, IRR o ICANS		
AST/ALT >5 × ULN associato alla CRS di Grado 2 o inferiore	Livelli di transaminasi che tendono al ritorno ai valori basali entro 7 giorni, somministrare 200 mg	<ul style="list-style-type: none"> Per la CRS di Grado 2, quando si riprende il trattamento considerare di ridurre la velocità di infusione fino al 50% (non più di 6 ore in totale). 	
	Livelli di transaminasi che non tendono al ritorno ai valori basali entro 7 giorni e sono trascorsi ≤49 giorni dall'ultima dose, somministrare 25 mg		
	Livelli di transaminasi che non tendono al ritorno ai valori basali entro 7 giorni e sono trascorsi >49 giorni dall'ultima dose, riprendere lo schema		

Ultima dose somministrata	Reazione avversa e grado	Dose per riprendere la terapia alla dose programmata successiva ^a	Ulteriori raccomandazioni per riprendere la terapia ^b
		posologico a dosi incrementali partendo da 5 mg	
	Tutte le altre reazioni avverse riportate nella Tabella 5	Se ≤49 giorni dall'ultima dose, somministrare 200 mg Se >49 giorni dall'ultima dose, riprendere lo schema posologico a dosi incrementali partendo da 5 mg	<ul style="list-style-type: none"> Somministrare alla stessa velocità di infusione dalla dose precedente
^a Quando la terapia viene ripresa, le dosi devono essere somministrate almeno 5 giorni dopo la dose somministrata in precedenza. ^b Se la velocità di infusione è stata ridotta e la dose del trattamento è tollerata, la velocità di infusione può essere gradualmente aumentata in base al giudizio clinico nelle successive infusioni (durata minima di 30 minuti)			

Dosi saltate

Se una dose viene saltata per un motivo non incluso nelle Tabelle 3, 4 e 5, la dose deve essere somministrata il prima possibile in base alla Tabella 7.

Tabella 7: Raccomandazioni per riprendere la terapia con LYNOZYFIC dopo una dose saltata

Ultima dose somministrata	Tempo trascorso dall'ultima dose somministrata ^a	Azione per la dose successiva.
5 mg	≤14 giorni	Somministrare 25 mg
	>14 giorni	Riprendere lo schema posologico a dosi incrementali partendo da 5 mg
25 mg	≤14 giorni	Somministrare 200 mg
	>14 giorni e ≤28 giorni	Riprendere lo schema posologico a dosi incrementali partendo da 25 mg
	>28 giorni	Riprendere lo schema posologico a dosi incrementali partendo da 5 mg
200 mg	≤49 giorni	Somministrare 200 mg
	>49 giorni	Riprendere lo schema posologico a dosi incrementali partendo da 5 mg
NOTA: Somministrare i medicinali pre-trattamento come da Tabella 1. ^a Considerare il rapporto rischio-beneficio della ripresa di LYNOZYFIC in pazienti che richiedono un ritardo nella somministrazione della dose di oltre 30 giorni.		

Popolazioni speciali

Anziani

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve (CrCL da ≥60 a <90 ml/min), moderata (CrCL da ≥30 a <60 ml/min) o grave (CrCL da ≥15 a <30 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale >ULN a $1,5 \times$ ULN o AST >ULN). LYNOZYFIC non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale da $>1,5$ a $3 \times$ ULN, qualsiasi AST) o grave (bilirubina totale da >3 a $10 \times$ ULN, qualsiasi AST). Non è possibile formulare raccomandazioni sulla dose per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di LYNOZYFIC nella popolazione pediatrica per il trattamento del mieloma multiplo.

Modo di somministrazione

LYNOZYFIC è esclusivamente per uso endovenoso.

LYNOZYFIC deve essere somministrato come infusione endovenosa attraverso una linea di infusione dedicata. Si raccomanda di utilizzare un filtro in polietersulfone (PES) da 0,2 a 5 micron (vedere paragrafo 6.6).

- La dose incrementale 1 del trattamento, la dose incrementale 2 del trattamento e la prima dose completa di trattamento di LYNOZYFIC sono somministrate come infusione di 4 ore. Se la prima dose completa di trattamento di LYNOZYFIC è tollerata, il tempo di infusione può essere ridotto a 1 ora per la dose completa del trattamento successiva, e in seguito a 30 minuti per tutte le dosi complete del trattamento successive.
- Per le raccomandazioni sull'infusione alla ripresa dopo una reazione avversa, fare riferimento alla Tabella 6.
- LYNOZYFIC non deve essere somministrato come infusione rapida endovenosa o bolo endovenoso.

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

Casi di CRS sono stati segnalati in pazienti trattati con linvoseltamab (vedere paragrafo 4.8). La CRS è una patologia che può essere grave o potenzialmente letale.

I segni e sintomi clinici della CRS includevano, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, febbre, brividi, ipossia, tachicardia e ipotensione.

Somministrare i medicinali di premedicazione (consultare Tabella 1) e iniziare la terapia in base allo schema posologico a dosi incrementali di LYNOZYFIC (consultare Tabella 2) per ridurre il rischio di CRS.

Tutti i pazienti devono essere monitorati per l'insorgenza di segni e sintomi della CRS durante e dopo l'infusione. Tutti i pazienti devono essere invitati a rivolgersi immediatamente a un medico qualora dovessero presentarsi segni o sintomi di CRS.

Per la prima dose dello schema posologico incrementale di LYNOZYFIC, tutti i pazienti devono essere istruiti a rimanere insieme ad un caregiver nelle immediate vicinanze del centro di trattamento qualificato per 24 ore dal termine dell'infusione.

Per la seconda dose dello schema posologico incrementale e per le dosi successive, i pazienti devono essere istruiti a rimanere insieme ad un caregiver nelle immediate vicinanze del centro di trattamento qualificato per 24 ore dal termine dell'infusione:

- Per la seconda dose dello schema posologico incrementale di LYNOZYFIC se il paziente ha manifestato CRS in seguito alla somministrazione della prima dose dello schema posologico incrementale
- Per una dose successiva se il paziente ha manifestato CRS di Grado 2 in seguito alla somministrazione della dose precedente.

I pazienti che hanno manifestato eventi di CRS di Grado 3 in qualsiasi momento devono essere ricoverati per 24 ore dopo aver ricevuto la dose successiva.

Al primo segno di CRS, i pazienti devono essere immediatamente valutati per l'ospedalizzazione, gestiti secondo le correnti linee guida per la pratica clinica e devono essere somministrate cure di supporto; LYNOZYFIC deve essere sospeso fino alla risoluzione della CRS e la dose successiva deve essere modificata o LYNOZYFIC deve essere interrotto definitivamente in base alla gravità (consultare Tabella 3).

Reazione correlata all'infusione (IRR)

L'IRR può essere clinicamente indistinguibile dalle manifestazioni della CRS. In caso di IRR, interrompere o rallentare la velocità di infusione o interrompere definitivamente LYNOZYFIC in base alla gravità della reazione (consultare Tabella 5).

Sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

Sono stati segnalati casi di ICANS in pazienti trattati con linvoseltamab (vedere paragrafo 4.8).

I segni e sintomi clinici dell'ICANS possono includere, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, afasia, edema cerebrale, confusione, riduzione del livello di coscienza, disorientamento, encefalopatia e crisi epilettiche.

Tutti i pazienti devono essere monitorati per eventuali segni e sintomi dell'ICANS durante il trattamento.

Per la prima dose dello schema posologico incrementale di LYNOZYFIC, tutti i pazienti devono essere istruiti a rimanere insieme ad un caregiver nelle immediate vicinanze del centro di trattamento qualificato per 24 ore dal termine dell'infusione.

Per la seconda dose dello schema posologico incrementale e per le dosi successive, i pazienti devono essere istruiti a rimanere insieme ad un caregiver nelle immediate vicinanze del centro di trattamento qualificato per 24 ore dopo il termine dell'infusione:

- Per la seconda dose dello schema posologico incrementale di LYNOZYFIC se il paziente ha manifestato ICANS in seguito alla somministrazione della prima dose dello schema posologico incrementale
- Per una dose successiva se il paziente ha manifestato ICANS di Grado 2 in seguito alla somministrazione della dose precedente.

I pazienti che hanno manifestato eventi di ICANS di Grado 3 in qualsiasi momento devono essere ricoverati per 24 ore dopo aver ricevuto la dose successiva.

Al primo segno di ICANS, il paziente deve essere immediatamente valutato; deve essere fornita una terapia di supporto e ulteriori trattamenti devono essere presi in considerazione secondo le linee guida correnti della pratica clinica. LYNOZYFIC deve essere sospeso fin quando l'ICANS non si sarà

risolto e la dose successiva deve essere modificata o LYNOZYFIC deve essere interrotto definitivamente in base alla gravità (consultare Tabella 4). I pazienti devono essere invitati a rivolgersi immediatamente a un medico qualora dovessero presentarsi in qualsiasi momento segni o sintomi di ICANS.

A causa del potenziale sviluppo di ICANS, i pazienti che ricevono LYNOZYFIC sono a rischio di confusione e depressione della coscienza. Consigliare ai pazienti di evitare di guidare veicoli o di usare macchinari pesanti, o potenzialmente pericolosi per 24 ore dopo il completamento di ciascuna delle dosi dello schema posologico incrementale e in caso di sintomi neurologici di nuova insorgenza, fino alla risoluzione dei sintomi (vedere paragrafo 4.7).

Infezioni

Sono stati segnalati casi di infezioni gravi, potenzialmente letali o fatali in pazienti trattati con linvoseltamab. Durante la terapia con LYNOZYFIC si è anche verificata la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) (vedere paragrafo 4.8).

Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con infezioni attive. I pazienti devono essere monitorati per la presenza di eventuali segni e sintomi di infezione prima e durante il trattamento con LYNOZYFIC e devono essere trattati adeguatamente. Il trattamento di profilassi secondo le linee guida istituzionali locali per la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PJP) e per i virus herpes simplex e zoster è raccomandato per tutti i pazienti. La terapia di profilassi con antimicrobici e antivirali, inclusa la profilassi contro il citomegalovirus, deve essere somministrata in conformità alle linee guida istituzionali locali. La vaccinazione per influenza stagionale, COVID-19, *Haemophilus influenzae* e *Pneumococcus* deve essere somministrata a tutti i pazienti secondo le linee guida istituzionali locali.

LYNOZYFIC deve essere sospeso o deve essere considerata l'interruzione permanente di LYNOZYFIC in base alla gravità dell'infezione (consultare Tabella 5).

Ipogammaglobulinemia

Nei pazienti trattati con linvoseltamab è stata segnalata ipogammaglobulinemia (vedere paragrafo 4.8).

I livelli di immunoglobuline (Ig) devono essere monitorati prima e durante il trattamento. Il trattamento con immunoglobuline per via sottocutanea o per via endovenosa (intravenous immunoglobulin [IVIg]) può essere preso in considerazione se i livelli di IgG scendono al di sotto di 400 mg/dl e i pazienti devono essere trattati secondo le linee guida istituzionali locali, comprese le precauzioni per le infezioni e la profilassi antimicrobica.

Neutropenia

Casi di neutropenia e neutropenia febbrile sono stati segnalati in pazienti trattati con linvoseltamab (vedere paragrafo 4.8). L'emocromo completo deve essere monitorato al basale e periodicamente durante il trattamento e devono essere fornite cure di supporto secondo le linee guida locali. I pazienti affetti da neutropenia devono essere monitorati per rilevare eventuali segni di infezione. LYNOZYFIC deve essere sospeso in base alla gravità (consultare Tabella 5).

Vaccini

La risposta immunitaria ai vaccini può essere ridotta quando si assume LYNOZYFIC.

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo il trattamento con LYNOZYFIC non è stata studiata. La vaccinazione con vaccini contenenti virus vivi deve essere effettuata soltanto almeno 4 settimane prima dell'inizio del trattamento o in seguito al trattamento solamente dopo che si sia completato il recupero immunitario.

Scheda Paziente

Il medico prescrivente deve discutere con il paziente i rischi della terapia con LYNOZYFIC. Ai pazienti deve essere consegnata la Scheda Paziente e deve essere chiesto loro di portarla sempre con sé e di mostrarla a tutti gli operatori sanitari. La Scheda Paziente descrive i segni e i sintomi comuni della CRS e dell'ICANS, fornisce istruzioni su quando un paziente deve richiedere immediata assistenza medica, fornisce istruzioni per il monitoraggio e contiene i recapiti del medico prescrivente.

Eccipienti

Questo medicinale può contenere polisorbato 80 che può provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi di interazione farmacologica con LYNOZYFIC.

L'aumento transitorio delle citochine può sopprimere l'attività enzimatica del CYP450. Il rischio più elevato di interazione farmacologica si presenta durante lo schema posologico incrementale e la prima dose completa da 200 mg in pazienti che ricevono in concomitanza substrati di CYP450. Monitorare la tossicità o le concentrazioni dei medicinali che sono substrati di CYP nel caso in cui variazioni minime della concentrazione possono portare a reazioni avverse gravi (per es., ciclosporina, fenitoina, sirolimus e warfarin).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione

Lo stato di gravidanza delle pazienti in età fertile deve essere verificato prima di iniziare il trattamento con LYNOZYFIC.

Le pazienti in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con LYNOZYFIC e per almeno 5 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di LYNOZYFIC in donne in gravidanza non sono disponibili. Non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva o dello sviluppo negli animali con livoseltamab. Livoseltamab provoca l'attivazione delle cellule T e il rilascio di citochine; l'attivazione immunitaria può compromettere il mantenimento della gravidanza. È noto che le immunoglobuline G umane (IgG) attraversano la placenta; pertanto, livoseltamab può potenzialmente essere trasferito dalla donna incinta al feto in fase di sviluppo. LYNOZYFIC non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. In base al suo meccanismo d'azione, LYNOZYFIC può causare danni al feto, compresa linfocitopenia dei linfociti e delle plasmacellule, quando somministrato a una paziente in gravidanza.

Allattamento

Non vi sono informazioni riguardanti la presenza di livoseltamab nel latte materno, gli effetti sul neonato allattato al seno o gli effetti sulla produzione di latte. È noto che le IgG umane possono essere secrete nel latte umano. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con LYNOZYFIC e per almeno 5 mesi dopo l'ultima dose a causa del potenziale rischio di reazioni avverse gravi nel bambino allattato al seno.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di linvoseltamab sulla fertilità negli esseri umani (vedere paragrafo 5.3).

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

LYNOZYFIC compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

A causa del potenziale sviluppo di ICANS, i pazienti che ricevono LYNOZYFIC sono a rischio di sviluppare confusione e depressione della coscienza (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere istruiti ad astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari pesanti o potenzialmente pericolosi per 24 ore dopo il completamento di ciascuna delle dosi dello schema posologico incrementale e, in caso di nuova insorgenza di qualsiasi sintomo neurologico, fino alla risoluzione dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti sono state dolore muscoloscheletrico (52%), sindrome da rilascio di citochine (46%), neutropenia (43%), tosse (42%), diarrea (39%), anemia (38%), stanchezza (36%), infezione polmonare (32%) e infezioni delle vie respiratorie superiori (30%).

Reazioni avverse gravi si sono verificate nel 75% dei pazienti che hanno ricevuto LYNOZYFIC. Le reazioni avverse gravi più frequenti sono state sindrome da rilascio di citochine (27%), infezione polmonare (13%), COVID-19 (7%) e lesione renale acuta (5%).

L'interruzione permanente di LYNOZYFIC a causa di reazioni avverse si è verificata nel 19% dei pazienti. Le reazioni avverse più frequenti che hanno portato all'interruzione sono state polmonite da COVID-19 (1,7%), polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (1,7%) e sepsi da *Pseudomonas* (1,7%).

Tabella delle reazioni avverse

La popolazione di studio per la sicurezza descritta include 117 pazienti affetti da mieloma multiplo recidivato o refrattario che hanno ricevuto LYNOZYFIC secondo lo schema posologico incrementale e alla dose completa raccomandata (vedere paragrafo 5.1). Se non diversamente indicato, le frequenze delle reazioni avverse riportate nella Tabella 8 si basano sulle frequenze degli eventi avversi per tutte le cause identificati nei 117 pazienti esposti a linvoseltamab nello studio clinico con una durata mediana di esposizione di 53 settimane (intervallo 1, 167).

Le reazioni avverse osservate durante lo studio clinico sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$) e non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 8: Reazioni avverse che si verificano in pazienti affetti da mieloma multiplo trattati con LYNOZYFIC

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Categorie di frequenza (tutti i gradi)	Qualsiasi grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infezioni ed infestazioni	Infezione polmonare ^a	Molto comune	32	21
	COVID-19	Molto comune	17	7

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Categorie di frequenza (tutti i gradi)	Qualsiasi grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
	Infezione del tratto respiratorio superiore ^b	Molto comune	30	2,6
	Infezione del tratto urinario ^c	Molto comune	19	8
	Sepsi ^d	Comune	8	3,4
	Infezione da citomegalovirus ^e	Comune	4,2	2,6
	Leucoencefalopatia multifocale progressiva	Non comune	0,9	0
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia	Molto comune	43	42
	Trombocitopenia	Molto comune	20	15
	Anemia	Molto comune	38	31
	Linfopenia	Molto comune	12	11
	Neutropenia febbrile	Comune	7	7
Disturbi del sistema immunitario	Sindrome da rilascio di citochine	Molto comune	46	0,9
	Ipogammaglobulinemia	Molto comune	16	0,9
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Riduzione dell'appetito	Molto comune	15	0,9
	Iperuricemia	Molto comune	10	1,7
	Ipofosfatemia	Molto comune	14	0,9
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Molto comune	13	0
Patologie del sistema nervoso	Encefalopatia (escl. ICANS) ^f	Molto comune	16	3,4
	Dolore muscoloscheletrico	Molto comune	52	3,4
	Dolore ^g	Molto comune	22	1,7
	Disfunzione motoria ^h	Molto comune	18	1,7
	Cefalea ⁱ	Molto comune	23	0,9
	ICANS ^j	Comune	8	2,6
Patologie vascolari	Ipertensione	Molto comune	10	4,3
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Molto comune	42	0
	Dispnea	Molto comune	23	0,9
	Congestione nasale	Molto comune	18	0
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune	39	1,7
	Stitichezza	Molto comune	18	0
	Nausea	Molto comune	23	0
	Vomito	Molto comune	20	0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ^k	Molto comune	19	2,6

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Categorie di frequenza (tutti i gradi)	Qualsiasi grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema ^l	Molto comune	21	0,9
	Piressia	Molto comune	17	0
	Stanchezza ^m	Molto comune	36	0
	Brividi	Molto comune	10	0
Esami diagnostici	Aumento della creatinina nel sangue	Molto comune	12	0
	Perdita di peso	Molto comune	10	0
	Aumento delle transaminasi	Comune	9,4	2,6
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Reazione correlata all'infusione ⁿ	Comune	9	1,7
^a	L'infezione polmonare include polmonite atipica, polmonite da COVID-19, infezione da Haemophilus, influenza, infezione da Metapneumovirus, PJP, polmonite, polmonite da Citomegalovirus, polmonite micotica, polmonite influenzale e polmonite virale.			
^b	Le infezioni delle vie respiratorie superiori includono sinusite acuta, bronchite, nasofaringite, faringite, infezioni delle vie respiratorie, rinite, infezione da rinovirus, sinusobronchite, sinusite, infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni virali delle vie respiratorie superiori.			
^c	Le infezioni delle vie urinarie includono cistite, infezione delle vie urinarie da Escherichia, infezione delle vie urinarie da Klebsiella, infezione delle vie urinarie, infezione batterica delle vie urinarie e infezione enterococcica delle vie urinarie e infezione stafilococcica delle vie urinarie.			
^d	La sepsi include sepsi, shock settico, sepsi da Pseudomonas, sepsi streptococcica, sepsi da Escherichia e sepsi da Haemophilus.			
^e	L'infezione da CMV include la riattivazione di infezione da Citomegalovirus, l'infezione da citomegalovirus e la viremia da Citomegalovirus ed esclude la polmonite da Citomegalovirus.			
^f	L'encefalopatia include agitazione, amnesia, afasia, disturbo cognitivo, stato confusionale, delirio, riduzione del livello di coscienza, encefalopatia, compromissione della memoria, alterazioni dello stato mentale, umore alterato, sonnolenza, encefalopatia tossica ed esclude l'ICANS.			
^g	Il dolore include dolore all'orecchio, dolore al fianco, dolore inguinale, dolore orofaringeo, dolore e mal di denti.			
^h	La disfunzione motoria include disartria, disfonia, disturbi dell'andatura, spasmo muscolare, debolezza muscolare e tremore.			
ⁱ	La cefalea include cefalea ed emicrania.			
^j	L'ICANS si basa sull'ICANS validata che è stata riportata con i termini ICANS, riduzione del livello di coscienza, encefalopatia ed encefalopatia tossica.			
^k	L'eruzione cutanea include dermatite acneiforme, dermatite da contatto, eruzione da farmaci, eritema, eruzione cutanea, eruzione eritematosa, eruzione maculo-papulare, eruzione cutanea pruriginosa e dermatite da stasi.			
^l	L'edema comprende edema della faccia, edema delle labbra, edema localizzato, edema ed edema periferico.			
^m	La stanchezza include stanchezza, letargia e malessere.			
ⁿ	La reazione correlata a infusione dovute alla somministrazione di IVIg non sono incluse.			

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Sindrome da rilascio di citochine

La CRS si è verificata nel 46% dei pazienti che hanno ricevuto LYNOZYFIC alla dose raccomandata, con una CRS di Grado 1 che si è verificata nel 35% dei pazienti, di Grado 2 nel 10% e di Grado 3 nello 0,9%. Il trentotto per cento di tutti i pazienti ha manifestato la CRS dopo la dose incrementale 1 del trattamento; l'8% di tutti i pazienti presentava un evento iniziale di CRS dopo una dose successiva. Il diciassette per cento dei pazienti che hanno ricevuto la dose incrementale 2 del trattamento ha sviluppato la CRS dopo la dose incrementale 2 del trattamento, il 10% dei pazienti che hanno ricevuto la dose completa del trattamento ha sviluppato la CRS dopo la prima dose completa di trattamento di LYNOZYFIC e il 3,6% dei pazienti che hanno ricevuto la seconda dose completa del trattamento ha sviluppato la CRS dopo la seconda dose completa di trattamento. Il singolo caso di CRS di Grado 3 è stato segnalato dopo la prima dose incrementale del trattamento. Nove pazienti hanno manifestato la CRS di Grado 2 dopo aver ricevuto la dose incrementale 1 del trattamento o la dose incrementale 2 del trattamento, mentre tre pazienti hanno manifestato la CRS di Grado 2 con una dose successiva alla dose incrementale 2 del trattamento. La CRS ricorrente si è verificata nel 20% dei pazienti. La CRS si è risolta in tutti i pazienti e il tempo mediano dalla fine dell'infusione all'insorgenza di CRS era di 11 ore (intervallo: da -1,1 a 184) dopo la dose più recente con una durata mediana di 16 ore (intervallo: da 1 a 96).

I segni e sintomi clinici della CRS includevano, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, piressia, brividi, ipossia, tachicardia e ipotensione.

Nello studio clinico, il 19% dei pazienti ha ricevuto tocilizumab e l'11% ha ricevuto corticosteroidi per la gestione della CRS.

Reazioni correlate all'infusione

L'IRR può essere clinicamente indistinguibile dalle manifestazioni della CRS. Nei pazienti che sono stati trattati con il regime di somministrazione incrementale raccomandato e con i medicinali di premedicazione, il tasso dell'IRR è stato del 9%, incluso il 4,3% di IRR di Grado 2 e l'1,7% di IRR di Grado 3. Se si sospetta un'IRR, i pazienti devono essere gestiti secondo le raccomandazioni riportate nella Tabella 5.

Sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

L'ICANS si è verificata nell'8% dei pazienti che hanno ricevuto LYNOZYFIC con il regime di somministrazione raccomandato, inclusi eventi di Grado 3 nel 2,6% dei pazienti. La maggior parte dei pazienti ha manifestato l'ICANS dopo la dose incrementale 1 del trattamento (5%). L'1,8% dei pazienti ha manifestato la prima evenienza di ICANS in seguito alla dose incrementale 2 del trattamento e lo 0,9% dei pazienti ha sviluppato la prima comparsa dell'ICANS in seguito ad una successiva dose completa di LYNOZYFIC. L'ICANS ricorrente si è verificata nello 0,9% dei pazienti. L'ICANS si è risolta in tutti i pazienti, tranne in un paziente che ha ritirato il consenso per il follow-up. Il tempo mediano all'insorgenza dell'ICANS era di 1 giorno (intervallo: da 1 a 4) a partire dalla dose più recente, e la durata mediana è stata di 2 giorni (intervallo: da 1 a 11). L'insorgenza dell'ICANS può essere concomitante con la CRS, successiva alla risoluzione della CRS o in assenza di essa. Tutti i casi di ICANS si sono verificati nei pazienti in concomitanza con o in seguito alla risoluzione di CRS o IRR.

Infezioni

Si sono verificate infezioni gravi nel 43% dei pazienti che hanno ricevuto LYNOZYFIC alla dose raccomandata, con infezioni di Grado 3 o 4 verificatesi nel 36%. Nel 4% dei pazienti si sono verificate infezioni fatali entro 30 giorni dall'ultima dose. Nel 6% dei pazienti si sono verificate infezioni opportunistiche gravi. Due casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) si sono verificati in pazienti trattati con LYNOZYFIC; entrambi i casi hanno avuto un esito fatale.

Neutropenia

La neutropenia (inclusa la riduzione della conta dei neutrofilii) si è verificata nel 43% dei pazienti che hanno ricevuto LYNOZYFIC alla dose raccomandata nello studio clinico, incluso un 42% di eventi di Grado 3-4. Il tempo mediano all'insorgenza della neutropenia era di 73 giorni (intervallo: da 0 a 421 giorni). Il 74% dei pazienti che presentavano neutropenia ha ricevuto il trattamento con G-CSF. La neutropenia febbrile si è verificata nell'8% dei pazienti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere impostato un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali e anticorpi anti-farmaco coniugati, codice ATC: **non ancora assegnato**

Meccanismo d'azione

Linvoseltamab è un anticorpo bispecifico umano basato su IgG4 che si lega al cluster di differenziazione 3 (CD3), un antigene dei linfociti T associato al complesso del recettore delle cellule T, e all'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA), che è espresso sulla superficie delle cellule maligne della linea B del mieloma multiplo, nonché delle cellule B in stadi tardivi di differenziamento e delle plasmacellule. Il legame simultaneo di entrambi i bracci di linvoseltamab determina la formazione di una sinapsi tra il linfocita T e la cellula che esprime il BCMA, con conseguente attivazione e generazione di linfociti T citotossici policlonali, che porta alla lisi reindirizzata delle cellule bersaglio, comprese le cellule maligne di lignaggio B-linfocitario del mieloma multiplo. Questo effetto si verifica indipendentemente dalla specificità del recettore delle cellule T o dalla dipendenza dalle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe I espresse sulla superficie delle cellule che presentano l'antigene.

Effetti farmacodinamici

Un aumento transitorio delle citochine circolanti (IL-2, IL-6 e IFN- γ) è stato osservato principalmente durante il regime di somministrazione incrementale e la prima dose completa da 200 mg. Il più alto aumento di citochine è stato osservato generalmente 4 ore dopo ciascuna infusione e normalmente è tornato al livello basale prima della dose successiva. È stato osservato un rilascio limitato di citochine dopo le dosi successive (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità

Durante il trattamento nello studio LINKER-MM1 (studiato per un periodo di 30 mesi), l'incidenza complessiva di anticorpi anti-linvoseltamab comparsi durante il trattamento è stata dell'1,0% (2/192) nei pazienti trattati con linvoseltamab. Non è stata osservata alcuna evidenza di impatto degli anticorpi anti-farmaco sulla farmacocinetica o sulla sicurezza; tuttavia, i dati sono ancora limitati.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di linvoseltamab è stata studiata in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario in uno studio di Fase 1/2, condotto in aperto, multicentrico, multi-coorte: lo studio LINKER-MM1. Lo studio ha incluso pazienti che avevano precedentemente ricevuto almeno 3 terapie precedenti, tra cui un inibitore del proteasoma (PI), un agente immunomodulante (IMiD) e un anticorpo anti-CD38.

Lo studio ha escluso i pazienti con lesioni cerebrali note da mieloma multiplo o coinvolgimento meningeo, anamnesi positiva per una condizione neurodegenerativa, disturbo del movimento correlati a disfunzioni del SNC, anamnesi di crisi epilettica nei 12 mesi precedenti l'arruolamento nello studio; qualsiasi infezione che richieda il ricovero o l'uso di agenti antinfettivi EV nelle 2 settimane prima della prima somministrazione del farmaco studiato; infezione non controllata da HIV o HBV, anamnesi di trapianto di cellule staminali allogeniche in qualsiasi momento o trapianto di cellule staminali autologhe nelle 12 settimane prima dell'inizio del trattamento dello studio, leucemia plasmacellulare, amiloidosi sistemica primaria a catene leggere, macroglobulinemia di Waldenstrom, sindrome POEMS, e i pazienti con un punteggio di Eastern Cooperative Oncology Group performance (ECOG PS) ≥ 2 . Sono stati esclusi i pazienti trattati in precedenza con anticorpi bispecifici diretti contro BCMA, terapie bispecifiche di tipo "T-cell engaging" e terapie cellulari CAR-T anti-BCMA. I pazienti potevano aver ricevuto un anticorpo farmaco-coniugato anti-BCMA.

Tutti i pazienti sia nella Fase 1 che nella Fase 2 dello studio hanno ricevuto una singola dose di LYNOZYFIC mediante infusione EV di 5 mg durante la Settimana 1 dello schema posologico incrementale e di 25 mg durante la Settimana 2 dello schema posologico incrementale. Al termine dello schema posologico incrementale, i pazienti hanno ricevuto 200 mg di LYNOZYFIC ogni settimana per 14 settimane nella parte di Fase 1 dello studio, e per 12 settimane nella parte di Fase 2 dello studio. Successivamente, i pazienti hanno ricevuto 200 mg a settimane alterne. Dopo almeno 24 settimane, i pazienti della Fase 2 che avevano ottenuto una risposta VGPR o superiore hanno ricevuto 200 mg di LYNOZYFIC ogni 4 settimane. I pazienti sono stati trattati fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. I pazienti nello studio potevano ricevere tocilizumab e corticosteroidi per il trattamento della CRS.

La popolazione di riferimento per la valutazione dell'efficacia includeva 12 pazienti della Fase 1 e 105 pazienti della Fase 2 dello studio che hanno ricevuto la dose raccomandata di LYNOZYFIC.

L'età mediana era di 70 anni (intervallo: 37-91), con il 26% dei pazienti di età pari o superiore a 75 anni; il 55% era di sesso maschile e il 45% era di sesso femminile; il 71% era bianco, il 17% nero o afroamericano e il 9% asiatico.

Lo stadio secondo il sistema di stadiazione internazionale (ISS) per il mieloma multiplo al momento dell'arruolamento nello studio era: Stadio I nel 42%, Stadio II nel 35% e Stadio III nel 18%. La citogenetica ad alto rischio (presenza di del(17p), t(4;14) e t(14;16)) era presente nel 39% dei pazienti. Il sedici per cento dei pazienti presentava plasmocitomi extramidollari e il 21% presentava plasmocitomi paramidollari. Il venti per cento dei pazienti aveva una percentuale di plasmacellule nel midollo osseo $\geq 60\%$.

Il numero mediano di linee di terapia precedenti era 5 (intervallo: da 2 a 16); il 97% dei pazienti aveva ricevuto almeno 3 linee precedenti di terapia. Il sessantasei per cento dei pazienti era stato sottoposto a precedente trapianto di cellule staminali. Tutti i pazienti aveva ricevuto una precedente terapia con un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulante e un anticorpo monoclonale anti-CD38. L'ottantadue per cento dei pazienti era refrattario a tre classi di farmaci (refrattario a un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulante e un anticorpo monoclonale anti-CD38). Il nove per cento dei pazienti era stato precedentemente trattato con un anticorpo farmaco-coniugato anti-BCMA. L'ottantacinque per cento dei pazienti era refrattario all'ultima linea di terapia.

L'efficacia è stata valutata in base al tasso di risposta obiettiva (ORR) determinato in cieco dal comitato di revisione indipendente (IRC), misurato utilizzando i criteri del gruppo di lavoro internazionale per il mieloma (IMWG). Gli endpoint secondari includevano la durata della risposta

(DOR) e il tasso di negatività della malattia minima residua (MRD). I dati sono mostrati nella Tabella 9. Il follow-up mediano (range) dalla dose iniziale per i rispondenti era di 16 (2,5, 38) mesi.

Nella Fase 2 dello studio, il 97% dei rispondenti in trattamento dopo almeno 12 mesi è passato alla schedula di somministrazione ogni 4 settimane.

Il tempo mediano alla risposta completa (CR) o migliore era di 8 mesi (intervallo: da 2 a 14 mesi).

Tabella 9: Risultati di efficacia nello studio LINKER-MM1

Endpoint di efficacia	LYNOZYFIC N=117
Tasso di risposta obiettiva (ORR) % (n) (IC al 95%)	71% (83) (62, 79)
Risposta completa (CR) o migliore, % (n) (IC al 95%)	50% (58) (40, 59)
Risposta completa stringente (sCR), % (n)	44% (52)
Risposta completa (CR), % (n)	5% (6)
Risposta parziale molto buona (VGPR), % (n)	14% (16)
Risposta parziale (PR), % (n)	8% (9)
Durata della risposta (DOR)^a	N=83
Mediana, mesi (IC al 95%)	29 (19, NS)
Tempo alla prima risposta (mesi)	N=83
Mediana, mesi (Intervallo)	0,95 (0,5, 6)
Tasso di negatività della MRD nei pazienti che raggiungono CR o sCR, % (n) [N=58]^b (IC al 95%)	41% (24) (29, 55)
^a La DOR è stata definita come l'intervallo di tempo intercorso tra il riscontro iniziale di una PR o CR documentata e il momento in cui il paziente ha manifestato un evento (progressione di malattia documentata o decesso per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si sia verificato prima). ^b La negatività MRD è stata definita come la percentuale di pazienti in CR o sCR che risultano negativi al test per valutare la MRD. La negatività MRD è stata valutata utilizzando un test di sequenziamento di nuova generazione (ClonoSEQ), basato su una soglia di 10^{-5} , o un'analisi Euroflow utilizzando una soglia di 10^{-5} . IC = intervallo di confidenza; MRD = malattia minima residua; NS = non stimabile	

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con LYNOZYFIC in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del mieloma multiplo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Approvazione subordinata a condizioni

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di linvoseltamab è stata caratterizzata in pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario in un intervallo di dose da 1 mg a 800 mg in seguito a infusione endovenosa. La C_{max} , C_{valle} , e AUC_{τ} di linvoseltamab al termine del regime di somministrazione settimanale, a settimane

alterne e allo stato stazionario con la schedula di somministrazione ogni 4 settimane sono presentati per il livello di dose di 200 mg nella Tabella 10.

Tabella 10: Media geometrica (CV%) dei parametri di esposizione basati sul modello della dose raccomandata per linvoseltamab

Periodo di somministrazione	C _{max} (mg/l)	C _{valle} (mg/l)	AUC _τ ^a (mg*giorno/l)
Fine del regime di somministrazione settimanale della dose di 200 mg (Settimana 14)	124 (50,4)	61,8 (123)	592 (74,6)
Fine del regime di somministrazione a settimane alterne della dose di 200 mg (Settimana 24)	97,9 (52,7)	30,2 (213)	727 (95,3)
Fine del regime di somministrazione ogni 4 settimane della dose di 200 mg (Settimana 48)	64,8 (45,1)	6,3 (362)	574 (84,6)
^a AUC _τ per l'intervallo di somministrazione specificato.			

Distribuzione

In base al modello farmacocinetico di popolazione, la media geometrica stimata (CV%) del volume di distribuzione allo stato stazionario (V_{d_{ss}}) di linvoseltamab è 7,05 l (33,6%).

Biotrasformazione

Si prevede che linvoseltamab sia metabolizzato in piccoli peptidi mediante vie cataboliche.

Eliminazione

L'eliminazione di linvoseltamab è mediata da due processi paralleli, un processo catabolico lineare non saturabile, e una via non lineare, saturabile, mediata dal target.

In base al modello farmacocinetico di popolazione, il tempo per raggiungere il limite inferiore di quantificazione (LLOQ) (0,078 mg/l) dopo l'ultima dose di 200 mg del regime di dose settimanale, a settimane alterne e ogni 4 settimane è presentato nella Tabella 11.

Tabella 11: Eliminazione della dose raccomandata per linvoseltamab

Periodo di somministrazione	Tempo per raggiungere LLOQ (0,078 mg/l) ^a (Settimane)
200 mg a settimana	20,1 [5,86, 40,3]
200 mg a settimane alterne	18,9 [5,43, 40,3]
200 mg ogni 4 settimane	15,6 [5,15, 36,4]
^a I valori sono mediani [5° e 95° percentile]	

Popolazioni speciali

I risultati delle analisi farmacocinetiche di popolazione indicano l'assenza di differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione (in termini di C_{valle}, AUC_τ) a linvoseltamab in base all'età (da 37 a 91 anni; N=282), sesso e etnia [bianca (N=205), asiatica (N=18) o nera (N=44)].

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali con linvoseltamab in pazienti con compromissione renale.

I risultati delle analisi farmacocinetiche di popolazione indicano l'assenza di differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione a linvoseltamab tra pazienti con funzionalità renale normale (N=78; CrCL ≥ 90 ml/min) e con compromissione renale lieve (N=116; CrCL da ≥ 60 a < 90 ml/min), moderata (N=76; CrCL da ≥ 30 a < 60 ml/min) e grave (N=11; CrCL da ≥ 15 a < 30 ml/min).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali su linvoseltamab in pazienti con compromissione epatica.

I risultati delle analisi farmacocinetiche di popolazione indicano l'assenza di differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione a linvoseltamab tra pazienti con funzionalità epatica normale (N=255) e lieve (N=27; bilirubina totale da $>ULN$ a $1,5 \times ULN$ o AST $>ULN$). Gli effetti della compromissione epatica moderata (bilirubina totale da $>1,5$ a 3 volte ULN, qualsiasi valore di AST) e grave (bilirubina totale da >3 a 10 volte ULN, qualsiasi valore di AST) sulla PK di linvoseltamab non sono noti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità o genotossicità con linvoseltamab.

Non sono stati effettuati studi specifici per valutare i potenziali effetti di linvoseltamab sulla fertilità.

Non sono stati eseguiti studi di tossicità dello sviluppo negli animali con linvoseltamab. È noto che le IgG umane attraversano la placenta; pertanto, linvoseltamab può potenzialmente essere trasmesso dalla madre al feto in fase di sviluppo. In base al suo meccanismo d'azione, linvoseltamab può causare linfocitopenia con riduzione dei linfociti B e delle plasmacellule fetali, che può rivelarsi dannosa per il feto, e la CRS transitoria che può essere dannosa per il mantenimento della gravidanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Saccarosio
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

18 mesi

Soluzione per infusione

Una volta preparata, somministrare immediatamente la soluzione diluita. La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per la soluzione per infusione diluita come segue:

- Fino a 8 ore a temperatura ambiente (da 20 a 25 °C) dalla preparazione all'inizio dell'infusione.
- Fino a 48 ore di refrigerazione da 2 a 8 °C dalla preparazione all'inizio dell'infusione.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima

dell'utilizzo sono responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Durante la conservazione, proteggere la soluzione per infusione dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Non congelare.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 mg concentrato per soluzione per infusione

2,5 ml di concentrato in un flaconcino di vetro trasparente di tipo 1 da 5 ml con tappo grigio in clorobutile con rivestimento e un tappo a tenuta in alluminio da 20 mm con pulsante a strappo bianco.

Confezione da un flaconcino.

200 mg concentrato per soluzione per infusione

10 ml di concentrato in un flaconcino di vetro trasparente di tipo 1 da 20 ml con tappo grigio in clorobutile con rivestimento e un tappo a tenuta in alluminio da 20 mm con pulsante a strappo blu.

Confezione da un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la diluizione

Utilizzare una tecnica asettica per preparare LYNOZYFIC. Ogni flaconcino è destinato esclusivamente a una dose singola. Smaltire eventuali porzioni inutilizzate rimaste nel flaconcino.

Non agitare il flaconcino.

Ispezionare visivamente per l'eventuale presenza di materiale particolato e variazioni di colore prima della somministrazione. LYNOZYFIC è un liquido da limpido a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido essenzialmente privo di particelle visibili. Smaltire il flaconcino se la soluzione è torbida, scolorita o contiene materiale particolato.

Prelevare la dose desiderata dal flaconcino di LYNOZYFIC in base alla Tabella 12 e trasferirla in una sacca per infusione endovenosa di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).

LYNOZYFIC è compatibile con le sacche per infusione in polivinilcloruro (PVC) non-dietilesilftalato (non-DEHP), poliolefina (PO) o etilvinilacetato (EVA). Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare la soluzione.

Tabella 12: Volumi di LYNOZYFIC da aggiungere alla sacca per infusione

Dose di LYNOZYFIC (mg)	Quantità di LYNOZYFIC per ogni flaconcino (mg)	Concentrazion e del flaconcino (mg/ml)	Numero di flaconcini necessari	Volume totale di LYNOZYFIC per preparare la dose (ml)	Volume di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per iniezione, sacca per infusione USP (PVC o PO) (ml)
5	5	2	1	2,5	50 o 100
25	5	2	5	12,5	50 o 100
200	200	20	1	10	50 o 100
Dose modificata a causa di un evento avverso ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Per istruzioni su quando utilizzare la dose modificata, fare riferimento alle Tabelle 3, 4 e 5.					

Per le condizioni di conservazione della soluzione per infusione, vedere paragrafo 6.3.

Dopo che LYNOZYFIC è stato diluito come indicato, somministrare come segue:

- collegare la sacca per infusione EV preparata contenente la soluzione di LYNOZYFIC finale al tubo per EV realizzato in PVC, PVC rivestito in polietilene (PE) o poliuretano (PU). Si raccomanda di utilizzare un filtro in polietersulfone (PES) da 0,2 a 5 micron.
- Riempire con LYNOZYFIC fino all'estremità del tubo EV.
- Non miscelare LYNOZYFIC con altri farmaci né somministrare contemporaneamente altri medicinali attraverso la stessa linea endovenosa.
- Al termine dell'infusione di LYNOZYFIC, procedere con il lavaggio della linea di infusione con un volume adeguato di soluzione iniettabile sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per garantire che sia somministrato l'intero contenuto della sacca per infusione.
- Il tempo totale di infusione deve includere il lavaggio della linea di infusione.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144, Stati Uniti
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del Regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi dall'autorizzazione.

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

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui LYNOZYFIC è commercializzato, tutti i pazienti/caregiver che si prevede utilizzino LYNOZYFIC abbiano accesso alla/ricevano la Scheda Paziente, che informerà e spiegherà ai pazienti i rischi della sindrome da rilascio di citochine (CRS) e della sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS). La Scheda Paziente include anche un messaggio di avviso per gli operatori sanitari che curano il paziente, per informarli che il paziente sta ricevendo LYNOZYFIC, che può causare la CRS o l’ICANS.

La Scheda Paziente conterrà i seguenti messaggi chiave:

- una descrizione dei segni e sintomi principali della CRS e dell’ICANS
- Una descrizione di quando richiedere assistenza urgente all’operatore sanitario o richiedere assistenza d’emergenza, qualora si presentino segni e sintomi di CRS o ICANS
- Un promemoria per ricordare che per la prima dose di trattamento incrementale di LYNOZYFIC, tutti i pazienti devono essere istruiti a rimanere insieme ad un caregiver nelle immediate vicinanze del centro di trattamento qualificato per 24 ore dopo il termine dell’infusione.
- Un promemoria per ricordare che per la seconda dose di trattamento incrementale di LYNOZYFIC o eventuali dosi successive, il medico curante informerà il paziente se si ritiene necessario che rimanga insieme ad un caregiver in prossimità del centro di trattamento qualificato per 24 ore dopo il termine dell’infusione.
- I recapiti del medico prescrittore

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

La presente autorizzazione all’immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell’articolo 14a(4) del regolamento 726/2004/CE, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di caratterizzare ulteriormente la durata della risposta e la sicurezza a lungo termine in soggetti affetti da mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno 3 terapie precedenti, tra cui un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulante e un anticorpo anti-CD38, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio dovrà presentare il report dello studio finale di R5458-ONC-1826, uno studio di Fase 1/2, condotto in aperto, “first-in-human”, che ha valutato l’uso di linvoseltamab in monoterapia in partecipanti affetti da MMRR.	Gennaio 2027

Descrizione	Tempistica
<p>Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di linvoseltamab come monoterapia nell'indicazione per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario, che abbiano ricevuto almeno 3 terapie precedenti, incluso un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulante, e un anticorpo monoclonale anti-CD38, e abbiano dimostrato progressione di malattia durante l'ultima terapia; il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio R5458-ONC-2245, uno studio di Fase 3, condotto in aperto, randomizzato, controllato con farmaco attivo, disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di linvoseltamab in monoterapia rispetto a elotuzumab, pomalidomide e desametasone (EPd) in partecipanti con MMRR che abbiano ricevuto da 1 a 4 linee di terapia precedenti, tra cui un inibitore del proteasoma e lenalidomide.</p>	<p>Giugno 2027</p>

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LYNOZYFIC 5 mg concentrato per soluzione per infusione
linvoseltamab

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

Ogni flaconcino contiene 5 mg di linvoseltamab in 2,5 ml a una concentrazione di 2 mg/ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, istidina cloridrato monoidrato, saccarosio, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
5 mg/2,5 ml
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per dose singola
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per infusione endovenosa dopo diluizione
Non agitare il flaconcino.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

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

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

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

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

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

EU/1/25/1917/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

LYNOZYFIC 5 mg concentrato per soluzione per infusione
linvoseltamab
EV dopo la diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 mg/2,5 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LYNOZYFIC 200 mg concentrato per soluzione per infusione
linvoseltamab

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

Ogni flaconcino contiene 200 mg di linvoseltamab in 10 ml a una concentrazione di 20 mg/ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, istidina cloridrato monoidrato, saccarosio, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
200 mg/10 ml
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per dose singola
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per infusione endovenosa dopo diluizione
Non agitare il flaconcino.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

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

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

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

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

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

EU/1/25/1917/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

LYNOZYFIC 200 mg concentrato per soluzione per infusione
linvoseltamab
EV dopo la diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

200 mg/10 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

LYNOZYFIC 5 mg concentrato per soluzione per infusione LYNOZYFIC 200 mg concentrato per soluzione per infusione linvoseltamab

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

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è LYNOZYFIC e a cosa serve

LYNOZYFIC è un farmaco antitumorale che contiene il principio attivo linvoseltamab.

Linvoseltamab è utilizzato negli adulti per trattare un tipo di tumore del midollo osseo chiamato mieloma multiplo. Linvoseltamab è usato in monoterapia in pazienti che hanno ricevuto almeno tre trattamenti precedenti per il tumore, tra cui un agente immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e il cui tumore è peggiorato dopo aver ricevuto l'ultimo trattamento.

Il principio attivo di LYNOZYFIC, linvoseltamab, è un anticorpo monoclonale bispecifico. È un tipo di proteina progettata per riconoscere e a legarsi a due bersagli specifici nell'organismo: l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA) sulla superficie delle cellule tumorali del mieloma multiplo e il CD3 sulla superficie dei linfociti T (cellule del sistema immunitario). Legandosi a queste proteine bersaglio, linvoseltamab unisce le cellule tumorali e i linfociti T. Ciò attiva i linfociti T, che così possono eliminare le cellule tumorali del mieloma multiplo.

2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato LYNOZYFIC

Non deve esserle somministrato LYNOZYFIC se:

- è allergico a linvoseltamab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se non è sicuro/a di essere allergico/a, si rivolga al medico o all'infermiere prima che le sia somministrato LYNOZYFIC.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le sia somministrato LYNOZYFIC se:

- ha avuto una crisi epilettica negli ultimi 12 mesi dal momento che LYNOZYFIC può provocare effetti indesiderati neurologici.

Esami e controlli

Prima che le sia somministrato LYNOZYFIC:

- Il medico eseguirà delle analisi del sangue per verificare la presenza di segni di infezione. Se ha un'infezione, questa sarà trattata prima che lei inizi il trattamento con LYNOZYFIC.
- Il medico controllerà anche se lei è incinta o sta allattando con latte materno (vedere il paragrafo "Gravidanza e allattamento" nel paragrafo 2).

Durante il trattamento con LYNOZYFIC,

il Suo medico La terrà sotto controllo per verificare l'insorgenza di eventuali effetti indesiderati. Il medico controllerà regolarmente i valori delle cellule del suo sangue, perché il numero di cellule del sangue e di altri componenti del sangue potrebbe diminuire.

Prestare attenzione agli effetti indesiderati gravi

- Il trattamento con LYNOZYFIC può provocare la sindrome da rilascio di citochine (CRS). La sindrome da rilascio di citochine è una reazione immunitaria grave o potenzialmente letale. Cerchi immediata assistenza medica se sviluppa sintomi di CRS, tra cui: febbre, brividi, respirazione difficoltosa, battito cardiaco accelerato, sensazione di vertigini o stordimento.
- Il trattamento con LYNOZYFIC può provocare una reazione immunitaria grave chiamata sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS). Contatti immediatamente il medico se sviluppa sintomi di ICANS, tra cui: difficoltà a parlare, a scrivere o a comprendere cose, sensazione di confusione, o di essere meno vigili o consapevoli, sentirsi disorientati, o crisi epilettiche.

A causa della possibilità di sviluppare ICANS con LYNOFYZIC, non è consentito guidare veicoli o utilizzare macchinari pesanti per 24 ore dopo aver ricevuto il trattamento con la prima e la seconda dose di LYNOFYZIC o nel caso in cui, durante il trattamento con LYNOZYFIC, si manifestassero sintomi quali sensazione di stanchezza, capogiri o confusione.

- Il trattamento con LYNOZYFIC può provocare infezioni gravi, potenzialmente letali o fatali, tra cui una rara ma grave infezione cerebrale chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Contatti immediatamente il medico se sviluppa sintomi di un'infezione tra cui: febbre, brividi, tremore, affaticamento, tosse, mancanza di respiro, respirazione accelerata, battito accelerato, goffaggine, debolezza, difficoltà nel camminare, alterazioni della vista, perdita di memoria o difficoltà a parlare o di pensiero.
- Il trattamento con LYNOZYFIC può provocare ipogammaglobulinemia, una condizione in cui l'organismo non produce abbastanza immunoglobuline (note anche come anticorpi), importanti per combattere le infezioni.
- Il trattamento con LYNOZYFIC può provocare neutropenia (bassi livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi), che può aumentare il rischio di infezione e neutropenia febbrile (bassi livelli di neutrofili con febbre).

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se, durante il trattamento con LYNOZYFIC, manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati sopra– si veda paragrafo 4 “Effetti indesiderati gravi” per maggiori informazioni. Le sarà anche fornita una Scheda Paziente che contiene informazioni sugli effetti indesiderati di CRS e ICANS che potrebbero verificarsi con LYNOZYFIC e su come riconoscerli. Deve portare la Sua Scheda Paziente sempre con sé e mostrarla a qualsiasi operatore sanitario che La sta curando.

Bambini e adolescenti

Non somministrare LYNOZYFIC a bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni. Questo perché LYNOZYFIC non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e LYNOZYFIC

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Sono inclusi i farmaci da banco e i medicinali a base di erbe.

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le sia somministrato LYNOZYFIC, se di recente ha effettuato una vaccinazione, o sta per sottoporsi a una vaccinazione.

Lei può ricevere vaccini vivi solo più di quattro settimane prima della prima dose di LYNOZYFIC o mesi dopo l'interruzione del trattamento con LYNOZYFIC. Il medico verificherà se Lei è in grado di ricevere un vaccino vivo successivamente all'interruzione del trattamento.

Gravidanza e allattamento

Non è noto se LYNOZYFIC influisca sul nascituro o se passi nel latte materno. Informi il medico o l'infermiere prima che le sia somministrato LYNOZYFIC se in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza, o se sta pianificando una gravidanza. Il medico potrebbe anche voler effettuare un test di gravidanza prima che le sia somministrato LYNOZYFIC.

Contracezione

Se può rimanere incinta, deve adottare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 5 mesi dopo aver interrotto il trattamento con LYNOZYFIC.

Gravidanza

LYNOZYFIC non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne che possono rimanere incinte e non utilizzino metodi di contraccezione. Questo medicinale può danneggiare il nascituro se utilizzato durante la gravidanza. Se rimane incinta durante il trattamento con questo medicinale, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

Allattamento

Non deve allattare al seno durante il trattamento e per almeno 5 mesi dopo l'ultimo trattamento con LYNOZYFIC. Questo perché non è noto se LYNOZYFIC passi nel latte materno e possa avere degli effetti sul bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di strumenti o macchinari

LYNOZYFIC altera notevolmente la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Non guidi veicoli, utilizzi strumenti o macchinari pesanti o faccia cose che potrebbero metterla in pericolo:

- per 24 ore dopo aver assunto la prima e la seconda dose di LYNOZYFIC, oppure
- se manifesta nuovi sintomi quali capogiri o confusione in qualsiasi momento durante il trattamento con LYNOZYFIC (vedere “Possibili effetti indesiderati” nel paragrafo 2), oppure
- se il medico le ha detto di non farlo.

LYNOZYFIC contiene polisorbato 80

Il flaconcino da 5 mg di livoseltamab contiene 2,5 mg di polisorbato 80 in ciascun flaconcino da 2,5 ml, equivalente a 1 mg/ml.

Il flaconcino da 200 mg di linvoseltamab contiene 10 mg di polisorbato 80 in ciascun flaconcino da 10 ml, equivalente a 1 mg/ml.

I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se presenta allergie note.

3. Come è somministrato LYNOZYFIC

LYNOZYFIC Le sarà somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento del mieloma multiplo. Segua il programma di trattamento che Le è stato spiegato dal Suo medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Quando è somministrato LYNOZYFIC

Questo medicinale è inizialmente somministrato a dosi più basse, chiamate dose incrementali del trattamento, prima di ricevere le dosi complete del trattamento:

- alla Settimana 1 Giorno 1, le sarà somministrata la prima dose incrementale del trattamento da 5 mg
- alla Settimana 2 Giorno 1, le sarà somministrata la seconda dose incrementale del trattamento da 25 mg
- alla Settimana 3 Giorno 1, le sarà somministrata la prima dose completa del trattamento da 200 mg

Riceverà quindi dosi complete di trattamento da 200 mg:

- una volta alla settimana per 10 dosi (dalla Settimana 4 alla Settimana 13)
- e successivamente a settimane alterne (dalla Settimana 14 alla Settimana 24)

Se Lei continua a trarre beneficio da LYNOZYFIC dopo almeno 17 dosi di trattamento, il Suo medico deciderà se lei continuerà a ricevere le dosi complete di trattamento:

- ogni 2 settimane o
- ogni 4 settimane (nel caso in cui la Sua risposta al trattamento sia molto buona)

Il medico potrà proseguire il Suo trattamento fin quando continuerà a rispondere a LYNOZYFIC, o fin quando gli effetti indesiderati non saranno troppo gravi. Il medico può modificare la Sua dose o quando riceve LYNOZYFIC in caso presenti determinati effetti indesiderati.

Modalità di somministrazione e monitoraggio di LYNOZYFIC

LYNOZYFIC è somministrato in vena, sotto forma di fleboclisi (infusione endovenosa). Il Suo medico adeguerà il tempo necessario per l'infusione in base a come lei risponde al trattamento.

- La dose incrementale 1 del trattamento, la dose incrementatale 2 del trattamento e la prima dose completa del trattamento saranno somministrate nell'arco di 4 ore.
- Lei deve essere monitorato/a per potenziali effetti indesiderati durante la somministrazione e per 24 ore dopo la prima infusione.
 - Ciò serve a controllare eventuali segni o sintomi di CRS, reazioni correlate all'infusione (IRR) o ICANS (vedere paragrafo "Prestare attenzione agli effetti indesiderati gravi" nel paragrafo 2).
- Se ha manifestato CRS, ICANS o qualsiasi altro effetto indesiderato moderato o grave dopo la prima dose, deve essere monitorato/a per 24 ore dopo la seconda dose.
- Deve pianificare di rimanere nelle vicinanze del luogo in cui ha ricevuto il trattamento con un caregiver (una persona che può prestarle assistenza) durante il periodo di monitoraggio di 24 ore.
- Se non manifesta alcun effetto indesiderato dopo le dosi incrementalmente del trattamento e la prima dose completa di trattamento, il Suo medico potrebbe somministrare l'infusione successiva nell'arco di 1 ora. Se questa viene tollerata, il Suo medico potrà quindi somministrare le altre infusioni nell'arco di 30 minuti.

Altri medicinali somministrati prima del trattamento con LYNOZYFIC

Le saranno somministrati altri farmaci prima di ciascuna delle prime quattro dosi di LYNOZYFIC. Questi aiutano a ridurre la possibilità di effetti indesiderati, come la sindrome da rilascio di citochine o reazioni correlate all'infusione. Questi possono includere farmaci per ridurre il rischio di:

- una reazione allergica (antistaminici)
- infiammazione (corticosteroidi)
- febbre (come il paracetamolo)

Potrebbero essere somministrati questi farmaci anche per le dosi successive di LYNOZYFIC sulla base degli eventuali effetti indesiderati che dovesse manifestare.

Inoltre, è probabile che le saranno somministrati altri farmaci per ridurre il rischio di contrarre un'infezione e/o in base a eventuali effetti indesiderati che manifesta o alla Sua storia medica.

Se Le viene somministrato più LYNOZYFIC di quanto dovuto

Questo medicinale le sarà somministrato dal medico o dall'infermiere ed è improbabile che lei riceva una quantità eccessiva. Nel caso in cui Le sia somministrata una dose eccessiva (un sovradosaggio), il Suo medico La terrà sotto controllo per eventuali effetti indesiderati.

Se dimentica il Suo appuntamento per la somministrazione di LYNOZYFIC

È molto importante presentarsi a tutti gli appuntamenti. Se salta un appuntamento, ne fissi un altro il prima possibile.

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

Se smette di ricevere LYNOZYFIC

Non interrompa il trattamento con LYNOZYFIC a meno che non ne abbia discusso con il medico. Questo perché l'interruzione del trattamento potrebbe peggiorare la sua patologia.

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

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Richieda immediatamente assistenza medica se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi, che possono essere gravi e in rari casi fatali se non trattati correttamente e tempestivamente.

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10)

- sindrome da rilascio di citochine (CRS) che può includere febbre, sensazione di capogiro o stordimento, brividi, respirazione difficoltosa o battito cardiaco accelerato
- infezione polmonare (polmonite), con sintomi quali tosse, febbre, respirazione difficoltosa o dolore toracico
- infezione da COVID-19, con sintomi quali febbre, brividi, tosse, respirazione difficoltosa, mal di gola, affaticamento o nuova comparsa di perdita del gusto o dell'olfatto
- infezione del tratto urinario, con sintomi quali febbre, brividi, dolore o sensazione di bruciore quando urina, aumento del bisogno di urinare o dolore alla schiena
- bassi livelli nel sangue di anticorpi chiamati "immunoglobuline" (ipogammaglobulinemia), che possono rendere più probabili le infezioni
- bassi livelli di un tipo di globuli bianchi (neutropenia) che possono rendere le infezioni più probabili – evidenziati negli esami del sangue

Comune (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- reazioni correlate all'infusione (IRR), che possono includere febbre, sensazione di capogiro o di stordimento, brividi, respirazione difficoltosa o battito cardiaco accelerato
- segni di una grave reazione immunitaria chiamata "sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie" (ICANS); alcuni dei segni sono:
 - difficoltà a parlare, scrivere o comprendere le cose
 - sensazione di confusione, oppure sensazione di essere meno vigile o consapevole
 - sensazione di disorientamento
 - crisi epilettiche
- bassi livelli di un tipo di globuli bianchi associati a febbre (neutropenia febbrile)
- grave infezione diffusa in tutto il corpo (sepsi)
- infezione da CMV (può provare gravi infezioni a sangue e tessuti)

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). I sintomi della PML possono includere goffaggine, debolezza, difficoltà nel camminare, alterazioni della vista, perdita di memoria o difficoltà a parlare o di pensiero

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi elencati sopra.

Altri effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati sono elencati di seguito. Informi il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati.

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10)

- infezione a naso, seni paranasali o gola (infezione delle vie respiratorie superiori)
- bassi livelli di piastrine nel sangue (trombocitopenia) che possono aumentare la probabilità di formazione di lividi o sanguinamento
- bassi livelli di globuli rossi (anemia)
- basso numero di globuli bianchi (linfopenia)
- riduzione dell'appetito
- aumento dei livelli di acido urico nel sangue
- bassi livelli di fosfato (ipofosfatemia)
- difficoltà a dormire (insonnia)
- alterazione della funzione cerebrale (encefalopatia)
- dolore o dolori muscolari
- dolore
- debolezza muscolare o cambiamenti nel movimento dei muscoli
- mal di testa
- pressione arteriosa alta (ipertensione)
- tosse
- mancanza di respiro (dispnea)
- congestione nasale
- diarrea
- stitichezza
- sensazione di malessere (nausea)
- vomito
- eruzione cutanea
- gonfiore di mani, caviglie o piedi (edema)
- febbre
- sensazione di estrema stanchezza (affaticamento)
- brividi
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue

- perdita di peso

Comune (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- aumento del livello ematico degli enzimi epatici chiamati transaminasi

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare LYNOZYFIC

LYNOZYFIC sarà conservato presso l'ospedale o la clinica dal Suo medico.

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

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

Flaconcino non aperto

- Conservare in frigorifero (da 2 °C a 8 °C).
- Non congelare.
- Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Soluzione per infusione

Una volta preparata, somministrare immediatamente la soluzione diluita. La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per la soluzione per infusione diluita come segue:

- Fino a 8 ore a temperatura ambiente (da 20 a 25 °C) dalla preparazione all'inizio dell'infusione.
- Fino a 48 ore di refrigerazione da 2 a 8 °C dalla preparazione all'inizio dell'infusione.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso e prima dell'utilizzo sono responsabilità dell'utente e normalmente non dovrebbero essere superiori a 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

Durante la conservazione, proteggere la soluzione per infusione dalla luce.

Il Suo medico smaltirà l'eventuale farmaco non necessari in modo appropriato. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Il principio attivo è livoseltamab.

- Ogni flaconcino contiene 5 mg di livoseltamab in 2,5 ml (2 mg/ml).
- Ogni flaconcino contiene 200 mg di livoseltamab in 10 ml (20 mg/ml).

Gli altri componenti sono istidina, istidina cloridrato monoidrato, saccarosio, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili (vedere "LYNOZYFIC contiene polisorbato 80" nel paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di LYNOZYFIC e contenuto della confezione

LYNOZYFIC concentrato per soluzione per infusione è fornito come liquido da limpido a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido, essenzialmente privo di particolato, fornito in un flaconcino di vetro.

LYNOZYFIC è fornito in due concentrazioni (5 mg e 200 mg). Ogni confezione di LYNOZYFIC contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irlanda

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato se necessario.

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
Devono essere prese in considerazione le procedure per la corretta manipolazione e smaltimento dei medicinali antitumorali.

Istruzioni per la diluizione

Utilizzare una tecnica asettica per preparare LYNOZYFIC. Ogni flaconcino è destinato esclusivamente a una dose singola. Smaltire eventuali porzioni inutilizzate rimaste nel flaconcino.

Non agitare il flaconcino.

Ispezionare visivamente per l'eventuale presenza di particolato e variazioni di colore prima della somministrazione. LYNOZYFIC è un liquido da limpido a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido essenzialmente privo di particolato. Smaltire il flaconcino se la soluzione è torbida, scolorita o contiene particolato.

Prelevare la dose desiderata dal flaconcino di LYNOZYFIC in base alla Tabella 1 e trasferirla in una sacca per infusione endovenosa di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). LYNOZYFIC è compatibile con le sacche per infusione in polivinilcloruro (PVC) non-dietilesilftalato (non-DEHP), poliolefina (PO) o etilvinilacetato (EVA). Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare la soluzione.

Tabella 1: Volumi di LYNOZYFIC per aggiunta alla sacca per infusione

Dose di LYNOZYFIC (mg)	Quantità di LYNOZYFIC per ogni flaconcino (mg)	Concentrazion e del flaconcino (mg/ml)	Numero di flaconcini necessari	Volume totale di LYNOZYFIC per preparare la dose (ml)	Volume di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per iniezione, sacca per infusione USP (PVC o PO) (ml)
5	5	2	1	2,5	50 o 100
25	5	2	5	12,5	50 o 100
200	200	20	1	10	50 o 100
Dose modificata a causa di un evento avverso ^a					
2,5	5	2	1	1,25	50
^a Per istruzioni su quando utilizzare la dose modificata, fare riferimento alla Tabella 3, Tabella 4 e Tabella 5 dell'RPC.					

Dopo che LYNOZYFIC è stato diluito come indicato, somministrare come segue:

- Collegare la sacca per infusione EV preparata contenente la soluzione di LYNOZYFIC finale al tubo EV realizzato in PVC, PVC rivestito in polietilene (PE) o poliuretano (PU). Si raccomanda di utilizzare un filtro in polietersulfone (PES) da 0,2 a 5 micron.
- Riempire con LYNOZYFIC fino all'estremità del tubo EV.
- Non miscelare LYNOZYFIC con altri farmaci o somministrare contemporaneamente altri medicinali attraverso la stessa linea endovenosa.
- Al termine dell'infusione di LYNOZYFIC, procedere con il lavaggio della linea di infusione con un volume adeguato di soluzione iniettabile sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per garantire che sia somministrato l'intero contenuto della sacca per infusione.
- Il tempo totale di infusione deve includere il lavaggio della linea di infusione.

Una volta preparata, somministrare immediatamente la soluzione diluita. La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per la soluzione per infusione diluita come segue:

- Fino a 8 ore a temperatura ambiente (da 20 a 25 °C) dalla preparazione all'inizio dell'infusione.
- Fino a 48 ore di refrigerazione da 2 a 8 °C dalla preparazione all'inizio dell'infusione.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso e prima dell'utilizzo sono responsabilità dell'utente e normalmente non sono superiori a 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Durante la conservazione, proteggere la soluzione per infusione dalla luce.

Smaltimento

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

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).